

BULLETINS DE LA SOCIÉTÉ
DE
PATHOLOGIE EXOTIQUE
ET DE SES FILIALES
DE L'OUEST AFRICAIN ET DE MADAGASCAR

SÉANCE DU 10 JUIN 1936

ÉLECTIONS

MM. RENÉ MARTIN, P. MOLLARET et P. DOROLLE, sont élus
Membres Titulaires de la Société.

COMMUNICATIONS

EXPERTISE DU VIRUS RABIQUE FIXE UTILISÉ A BEYROUTH

Par P. et A. MILLISCHER

La première conférence internationale de la rage avait émis le vœu que tous les virus fixes utilisés dans les Instituts puissent être soumis à des expertises périodiques dans un centre unique spécialement désigné à cet effet. En attendant la réalisation de ce désir, nous donnons ici les principales caractéristiques du virus fixe utilisé à l'institut antirabique de Beyrouth suivant les règles édictées à cet effet par MM. REMLINGER et BAILLY (1).

Le virus fixe que nous utilisons est celui de l'Institut Pasteur de Tanger qui nous a été remis le 15 février 1935. Il était alors à son 2.680^e passage, et ses caractéristiques venaient justement d'être précisées d'une façon très détaillée, amenant MM. REMLINGER et BAILLY à constater que ce virus se modifiait au fur et à mesure que le nombre de passages augmentait. C'est ainsi qu'il était devenu moins résistant aux actions de la dessiccation et de la glycérine et plus résistant aux actions de l'éther et de la dilution (2).

Un an après son introduction à Beyrouth ce virus avait subi 19 nouveaux passages sur le lapin et il n'était pas sans intérêt de voir son comportement dans une région différente de celle où il venait d'être étudié.

1^o Etude de la symptomatologie chez le lapin.

Il s'agit d'une souche exclusivement paralytique.

La période d'incubation qui était à Tanger de 4 à 5 jours est ici de 5 à 6 jours.

La période agonique, à laquelle on sacrifie l'animal, qui survenait en moyenne le 7^e jour arrive ici le 8^e jour très régulièrement.

Cette légère augmentation de la durée d'évolution s'est manifestée

(1) REMLINGER et BAILLY. Comment procéder à l'expertise d'un virus rabique fixe. *Bulletin de l'Institut Pasteur*, n^o du 15 juillet 1935.

(2) REMLINGER et BAILLY. *Loc. cit.* Influence des passages de lapin à lapin sur la sensibilité du virus fixe à divers agents d'atténuation. *Annales de l'Institut Pasteur*, n^o commémoratif sur la rage, 25 octobre 1935.

tée dès le début et elle tient sans doute à la race de lapins utilisée. C'est ainsi qu'à Tanger on a recours uniquement au petit lapin d'Espagne de 1.850 g. environ à robe grise et blanche et aux longues oreilles, tandis qu'à Beyrouth on utilise des lapins sensiblement plus gros provenant d'un élevage surveillé dans lequel a pu être acclimatée la race « Géant des Flandres ». Ces animaux à l'âge de 5 à 6 mois pèsent couramment 2 kg. 500.

Nous sommes confirmés dans cette idée par le fait que les quelques fois où nous avons utilisé des lapins plus jeunes ou de race plus petite nous avons pu constater en effet une diminution de 24 heures du temps d'évolution.

2° Comportement à l'égard de la dessiccation.

Dans des flacons Pasteur classiques renfermant 150 g. de potasse environ, les moelles sont suspendues à raison d'une moelle par flacon en 2 ou 3 tronçons.

La chambre noire (1) se trouve toute l'année à une température presque constante de 16 à 18° avec un degré hygrométrique à peu près constant lui aussi de 65 o/o.

La quantité de moelle inoculée au lapin par trépanation correspond sensiblement à 0,5 cm³ d'une émulsion de 1 cm. de moelle dans 5 cm³ d'eau physiologique. Dans ces conditions les moelles desséchées 5 jours n'ont donné qu'une seule fois un résultat positif sur 6 tentatives.

14 expériences avec des moelles desséchées 4 jours nous ont donné 9 résultats négatifs et 5 résultats positifs. Sur ces 5 résultats positifs 3 ont eu une évolution de 10 à 13 jours, nettement plus longue que l'évolution normale de 8 jours.

En regard à Tanger les moelles desséchées 4 jours se sont toutes montrées dépourvues de virulence (12 expériences).

Les moelles desséchées pendant 3 jours ont donné sur 25 inoculations, 11 résultats négatifs contre 14 résultats positifs, dans 3 de ces derniers, l'évolution a été prolongée entre 10 et 13 jours.

Les moelles desséchées 3 jours nous donnent donc 56 o/o de résultats positifs alors qu'à Tanger elles ne donnent qu'un tiers de résultats positifs sur 30 expériences.

Les moelles desséchées 2 jours nous donnent 8 résultats positifs sans aucun résultat négatif alors qu'à Tanger, 12 expériences donnent 7 résultats positifs et 5 résultats négatifs.

Ainsi sur toute la ligne notre virus se montre, vis-à-vis de la des-

(1) Conditionnée par la Maison Frigidaire.

siccation, sensiblement plus résistant à Beyrouth qu'il ne l'était un an plus tôt à Tanger.

Faut-il incriminer la race des lapins et l'épaisseur des moelles ? Il ne nous a cependant pas paru que les gros lapins aient des moelles sensiblement plus épaisses que leurs congénères plus petits.

N'y a-t-il pas lieu de subordonner ces résultats à la cadence de nos passages (19 en un an) moins rapide qu'à Tanger (450 passages en 11 ans soit environ 40 par an).

Ne faut-il pas penser plutôt que le changement de propriétés du virus fixe soit fonction de la région où il est utilisé ?

MM. LEFÈVRE DE ARRIC et J. TCHANG KOUO NGEN à Bruxelles (1), M. BABLET à Saïgon (2) ont obtenu des virus plus résistants que ceux dont ils étaient partis.

De nombreuses expertises de virus fixe en différents instituts, menées suivant un plan identique, permettraient sans doute de répondre de façon plus précise à ces questions.

3° Comportement à l'égard de la glycérine.

Les premières expériences de MM. ROUX et CALMETTE montraient que la glycérine conservait la virulence des moelles rabiques destinées à la vaccination pendant une période d'environ 1 mois.

M. REMLINGER en 1923 attira le premier l'attention sur la moindre résistance que son virus fixe offrait à la glycérine.

La perte de virulence des moelles desséchées 2 ou 3 jours était constatée après 7 et 8 jours d'immersion en glycérine.

MM. REMLINGER et BAILLY confirmaient en 1934 cette moindre résistance à l'action de la glycérine.

Qu'allait devenir cette propriété chez le même virus conservé à Beyrouth ?

La technique suivie fut la suivante :

Répartition des moelles en tronçons de 1 cm. conservés en glycérine à une température fixe de $+ 2^{\circ}$, émulsion fine d'un tronçon dans 8 cm³ d'eau physiologique, injection de 1/2 cm³ de cet émulsion dans la dure mère du lapin.

La température de $+ 2^{\circ}$ pour la conservation des moelles en glycérine a été fixée à la suite d'une expérience préliminaire pratiquée en août et septembre :

avec des moelles desséchées 2 jours et ayant séjourné 10 jours en glycérine à $+ 6^{\circ}$, deux lapins inoculés donnèrent 2 résultats négatifs.

(1) LEFÈVRE DE ARRIC et J. TCHANG KOUO NGEN. *Société belge de Biologie*, 29 mars 1934.

(2) BABLET. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1925, p. 783.

Avec les mêmes moelles desséchées 2 jours et ayant séjourné 10 jours en glycérine à -6° , 2 lapins inoculés donnèrent 2 résultats positifs.

Cette expérience, pratiquée avec des moelles arrivées à la limite de leur conservation, confirmait l'heureuse influence d'une température aussi basse que possible. Désireux de tirer le meilleur parti de cette action nous avons réglé notre frigidaire à $+2^{\circ}$ ne pouvant descendre au-dessous pour des considérations de commodité et d'économie.

Dans ces conditions, les *moelles fraîches* nous ont donné des résultats positifs après 10 jours, 16 jours et 20 jours de séjour en glycérine; deux résultats négatifs au 24^e jour n'ont pas incité à poursuivre plus avant une expérimentation sur une moelle qui n'entraînait pas dans la composition de notre traitement.

Avec les *moelles desséchées 2 jours*, nous avons eu des résultats positifs après 3 jours et 6 jours de glycérine.

2 résultats négatifs après 8 jours et 9 jours de glycérine.

Puis de nouveau des résultats positifs après 10 jours et 12 jours de glycérine avec une augmentation de 48 heures de la durée d'évolution.

Après 13 jours de glycérine un lapin a guéri après avoir présenté une parésie nette du train postérieur.

Puis les inoculations ont été négatives jusqu'au 18^e jour où sur 2 lapins inoculés l'un a été négatif, l'autre positif.

En somme, pratiquement, et compte tenu des trous inévitables signalés par les auteurs, les moelles desséchées 2 jours ne conservent pas leur virulence au delà de 12 jours de séjour en glycérine à $+2^{\circ}$.

Les *moelles desséchées 3 jours* nous ont donné des résultats positifs jusqu'au 7^e jour de séjour en glycérine, mais avec ces moelles l'action propre de la glycérine est plus difficile à apprécier puisqu'avant même leur mise en glycérine elles ne donnaient déjà que 56 o/o de résultats positifs.

En résumé, le comportement vis-à-vis de la glycérine a été assez semblable à ce qu'il était à Tanger.

4^e Comportement à l'égard de l'éther.

L'expérimentation qui servit de base en 1919 à l'emploi du virus-éther de REMLINGER pour la vaccination préventive des animaux avait défini avec précision l'action de l'éther sur le virus fixe.

A cette époque un cerveau de lapin d'environ 8 g. plongé dans l'éther perdait lentement sa virulence de la périphérie au centre. Les parties centrales avaient perdu toute activité en 120-125 heures.

Des chiffres identiques étaient trouvés dans plusieurs instituts.

En 1934 les mêmes expériences furent reprises par le même auteur et avec le même virus ayant subi dans l'intervalle un grand nombre de passages.

Elles montrèrent que la partie centrale des cerveaux de lapins immergés 185 heures et même 215 heures en éther donnaient encore des inoculations positives.

La même technique fut appliquée au virus fixe de Beyrouth c'est-à-dire : émulsion à 10/0 des parties les plus centrales (cornes d'Amon par exemple) inoculée sous la dure-mère à la dose de 1/2 cm³.

Les résultats suivants ont été obtenus :

durée du séjour en éther	nombre d'animaux inoculés	résultats
127 heures	2	++
144 »	2	++
152 »	2	++
168 »	2	++
174 »	2	++
191 »	2	+—
209 »	3	+—+
239 »	2	—
245 »	3	—

A partir de 191 heures seulement les résultats deviennent inconstants, jusqu'à 209 heures on compte des résultats positifs. A partir de 239 heures ils sont tous négatifs.

Ces chiffres sont très voisins de ceux obtenus à Tanger, ils montrent que l'éther a de moins en moins d'action sur le virus rabique fixe. Tout se passe comme si l'augmentation du nombre des passages augmentait la teneur en virus pour un même volume de substance cérébrale.

5° Comportement à l'égard de la dilution.

HOGYES avait fondé sa méthode de vaccination sur les bases expérimentales suivantes : la dilution de virus fixe à 1 pour 5.000 n'était pas toujours mortelle pour le lapin, la dilution à 1 pour 10.000 ne l'était jamais.

FERMI obtint plus tard des résultats positifs avec des dilutions de 1 pour 60.000.

MM. REMLINGER, PALMOWITCH et BAILLY obtenaient en 1931 des résultats positifs réguliers jusqu'à 1 pour 100.000, irréguliers jusqu'à 1 pour 500.000, négatifs au delà.

En 1934, MM. REMLINGER et BAILLY obtenaient des résultats positifs jusqu'à 1 pour 900.000.

Nous avons appliqué avec notre virus la technique de REMLINGER : 0 g. 50 de substance cérébrale coupée dans l'écorce grise de la partie postérieure des hémisphères sont finement émulsionnés dans 50 cm³ d'eau physiologique.

On laisse diffuser 5 heures, puis on filtre sur papier pour éviter le moindre grumeau qui pourrait constituer une grave cause d'erreur.

1 cm³ du filtrat est porté dans 9 cm³ d'eau physiologique et après homogénéisation prolongée à la seringue, 1 cm³ de cette dernière dilution est à son tour porté dans 9 cm³ d'eau physiologique, on obtient ainsi une dilution de base à 1/10.000^e qui a l'aspect de l'eau de roche.

C'est cette base qui va donner la dilution définitive.

1 cm³ dilué dans 19 cm³ d'eau fournit la dilution à 1 pour 200.000 ;

1 cm³ dilué dans 29 cm³ d'eau fournit la dilution à 1 pour 300.000, etc.

On inocule de chaque dilution 1 cm³ sous la dure-mère du lapin.

Les résultats obtenus figurent dans le tableau suivant :

Taux de la dilution	Nombre de lapins inoculés	Résultat de l'inoculation
1/200.000 ^e	3	+—+
1/300.000 ^e	4	— — — —
1/400.000 ^e	2	— +
1/500.000 ^e	1	—
1/600.000 ^e	3	+—+
1/700.000 ^e	3	— — —
1/800.000 ^e	3	+ — —
1/900.000 ^e	4	+ — — —

Nous avons donc obtenu des résultats positifs avec des dilutions poussées jusqu'à 1 pour 900.000, il est toutefois remarquable que nous ayons des irrégularités qui constituent un léger retour en arrière par rapport au virus Tanger 1934, et une légère avance par rapport au virus Tanger 1931.

6° Pouvoir pathogène pour la chambre antérieure de l'œil du lapin.

Nous avons constaté la perte de tout pouvoir pathogène de notre virus inoculé dans la chambre antérieure de l'œil du lapin.

7° Détermination du pouvoir préventif du virus.

2 cobayes, 2 chiens et 4 lapins ont été vaccinés à l'aide de notre virus fixe et éprouvés 15 jours après avec un virus de rue actif, aucun de ces animaux n'a contracté la rage.

En résumé, nous faisons sur notre virus les mêmes constatations que celles qui ont amené M. REMLINGER à penser que les passages avaient pour conséquence une exagération de la sensibilité du virus à l'action de la dessiccation et de la glycérine et une diminution de cette sensibilité à l'action de l'éther et de la dilution.

Nous notons toutefois par rapport au virus de Tanger un léger retour en arrière en ce qui concerne les actions de la dessiccation et de la dilution.

Faut-il expliquer ce résultat par l'adoption d'une race de lapins différente ou par une action climatique ou par un ralentissement dans le nombre des passages? Le contrôle de l'évolution de notre virus au cours des années à venir nous aidera certainement à mieux faire la part de ces divers facteurs. Il nous permettra en tout cas une adaptation appropriée de nos méthodes de traitement.

Beyruth.

INOCULATION AU COBAYE PAR LA VOIE TESTICULAIRE DE SANG DE MALADES ATTEINTS DU TYPHUS ENDÉMIQUE BÉNIN DE TOULON. RECHERCHE DE L'IMMUNITÉ DES SOUCHES ISOLÉES VIS-A-VIS D'UNE SOUCHE MURINE

Par F. LE CHUITON, Ch. BERGE, J. PENNANÉACH

Le diagnostic du typhus endémique bénin est souvent délicat. Au début de l'affection le séro-diagnostic ne peut donner de renseignements car sa positivité n'apparaît souvent qu'assez tardivement.

L'inoculation au cobaye du broyat de cerveau de rats infectés permet de déceler l'épizootie murine assez facilement par la constatation des signes caractéristiques de la maladie chez le cobaye (fièvre, péri-orchite); il est beaucoup plus difficile d'extérioriser l'affection quand on inocule directement au cobaye le sang provenant de l'homme malade.

Quant au typhus endémique des navires de guerre de Toulon, le dépistage par ce procédé a toujours été difficile.

MARCANDIER et PIROT ont inoculé le sang de l'homme au rat blanc, et c'est à partir du rat blanc qu'ils sont parvenus à produire le typhus chez le cobaye et à entretenir plusieurs souches.

Escomptant une mise en évidence plus facile chez le cobaye à partir de l'organisme humain infecté, nous avons pensé à la voie testiculaire (1).

La voie testiculaire est en effet une voie d'élection pour les ultravirus qui ont une affinité spéciale pour les cellules en voie de reproduction active. C'est la voie qui permet à l'un de nous de passer la peste porcine au cobaye (2).

Nous rapportons ici l'observation de 16 cas. Il s'agissait de malades provenant des vieux cuirassés à bord desquels le typhus murin est observé à l'état endémique depuis plusieurs années.

Les symptômes cliniques étaient nets et le diagnostic fut chaque fois confirmé par des « WEILL-FELIX » qui atteignirent souvent des taux importants.

Nous rapportons ici l'observation des cobayes que nous avons inoculés avec le sang de chaque malade, les uns par voie péritonéale, les autres par voie testiculaire.

Dans le premier cas, chaque cobaye recevait 3 cm³ de sang dans le péritoine, et dans le deuxième cas 1 cm³ 5 environ dans chaque testicule. Les températures étaient prises chaque fois pendant 25 jours.

Nous considérons que le cobaye commence à faire de la fièvre lorsque sa température est de 40°; et que la réaction est forte lorsque la fièvre dure plusieurs jours et dépasse largement 40°; que la réaction est faible, quand la température de 40° est à peine dépassée et ne se maintient pas plusieurs jours.

La plupart des réactions étaient observées entre le 8^e et le 13^e jour après l'inoculation. Dans 1 cas la réaction n'est apparue que le 22^e jour.

Dans quelques cas, des passages du cerveau de l'animal ont été pratiqués.

(1) Importance de la voie testiculaire pour la mise en évidence chez le cobaye, du typhus endémique observé chez l'homme par MM. F. LE CHUITON, H. MONDON, CH. BERGE, J. PENNANÉAC'H. J. DUBREUIL. *Académie de médecine*, 3 déc. 1935, n° 39, p. 530.

(2) Transmission de peste porcine au cobaye avec passage en série. Perte de virulence rapide pour le porc dès le premier passage du virus au cobaye, par MM. F. LE CHUITON, CH. MISTRAL et J. DUBREUIL. *Académie des sciences*, 6 janvier 1936, t. CII, p. 96.

Premier cas :

Sang prélevé au 5^e jour d'un typhus de durée moyenne. WEILL-FELIX taux max. $ox_{19} = 1/24.560$.

- a) Cobaye voie péritonéale : pas de réaction.
- b) Cobaye voie testiculaire : réaction nette : sacrifié au 2^e jour de la réaction pour deuxième passage à partir du cerveau de ce cobaye (T), par voie péritonéale à un cobaye T¹ qui donne une forte réaction ; et par voie testiculaire, à un cobaye T², qui fait encore une réaction identique.

Deuxième cas :

Sang prélevé au 7^e jour d'un typhus cliniquement assez sérieux. WEILL-FELIX taux max. $ox_{19} = 1/10.200$.

- a) Cobaye voie péritonéale : pas de réaction.
- b) Cobaye voie testiculaire : réaction nette ; sacrifié au 2^e jour pour passage de son cerveau à un cobaye T¹ par voie péritonéale, et à un cobaye T² par voie testiculaire.
- a) Cobaye par voie péritonéale : forte réaction.
- b) Cobaye par voie testiculaire : réaction plus forte encore.

Troisième cas :

Sang prélevé au 6^e jour d'un typhus moyen. WEILL-FELIX taux max. $ox_{19} = 0/1.280$.

- a) Cobaye voie péritonéale : mort accidentellement.
- b) Cobaye voie testiculaire : réaction légère.

Quatrième cas :

Sang prélevé au 9^e jour d'un typhus d'évolution assez longue. WEILL-FELIX taux max. $ox_{19} = 1/5.120$.

- a) Cobaye voie péritonéale : typhus léger.
- b) Cobaye voie testiculaire : réaction forte.

Cinquième cas :

Sang prélevé au 5^e jour d'un typhus sérieux. WEILL-FELIX taux max. $ox_{19} = 1/640$.

- a) Cobaye voie péritonéale : réaction forte avec péri-orchite.
- b) Cobaye voie testiculaire : réaction forte.

Sixième cas :

Sang prélevé au 11^e jour d'un typhus de durée moyenne. WEILL-FELIX taux max. $ox_{19} = 1/640$.

- a) Cobaye voie péritonéale : pas de réaction.
- b) Cobaye voie testiculaire : réaction indécise.

Septième cas :

Sang prélevé au 8^e jour d'un typhus de longue durée. WEILL-FELIX taux max. $ox_{19} = 1/2.560$.

- a) Cobaye voie péritonéale : mort accidentellement.
- b) Cobaye voie testiculaire : réaction légère.

Huitième cas :

Sang prélevé au 9^e jour d'un typhus léger. WEILL-FELIX taux max. $ox_{19} = 1/5.120$.

- a) Cobaye voie péritonéale : pas de réaction.
- b) Cobaye voie testiculaire : réaction légère.

Neuvième cas :

Sang prélevé au 7^e jour d'un typhus moyen. WEILL-FELIX taux max.
 $ox_{19} = 1/2.760$.

- a) Cobaye voie péritonéale : pas de réaction.
- b) Cobaye voie testiculaire : réaction forte.

Dixième cas :

Sang prélevé au 7^e jour d'un typhus moyen. WEILL-FELIX taux max.
 $ox_{19} = 1/5.120$.

- a) Cobaye voie péritonéale : réaction légère et tardive.
- b) Cobaye voie testiculaire : forte réaction. Sacrifié pour passage par voie péritonéale à un cobaye T¹ qui fait une réaction forte.

Onzième cas :

Sang prélevé au 7^e jour d'un typhus léger. WEILL-FELIX taux max.
 $ox_{19} = 1/20.480$.

- a) Cobaye voie péritonéale : réaction légère.
- b) Cobaye voie testiculaire : forte réaction.

Douzième cas :

Sang prélevé au 8^e jour d'un typhus sérieux. WEILL-FELIX taux max.
 $ox_{19} = 1/10.240$.

- a) Cobaye voie péritonéale : réaction forte.
- b) Cobaye voie testiculaire : réaction légère.

Treizième cas :

Sang prélevé au 6^e jour d'un typhus moyen. WEILL-FELIX taux max.
 $ox_{19} = 1/2.560$.

- a) Cobaye voie péritonéale : pas de réaction.
- b) Cobaye voie testiculaire : réaction forte.

Quatorzième cas :

Sang prélevé au 5^e jour d'un typhus moyen. WEILL-FELIX taux max.
 $ox_{19} = 1/1.280$.

- a) Cobaye voie péritonéale : réaction légère.
- b) Cobaye voie testiculaire : réaction forte.

Quinzième cas :

Sang prélevé au 3^e jour d'un typhus léger. WEILL-FELIX taux max.
 $ox_{19} = 1/5.280$.

- a) Cobaye voie péritonéale : réaction légère.
- b) Cobaye voie testiculaire : réaction forte. Sacrifié au 22^e jour et passé à un cobaye T¹, par voie péritonéale : réaction légère.

Seizième cas :

Sang prélevé au 5^e jour d'un typhus moyen. WEILL-FELIX taux max.
 $ox_{19} = 1/1.280$.

- a) Cobaye voie péritonéale : pas de réaction.
- b) Cobaye voie testiculaire : réaction forte avec périorchite. Sacrifié et passé par voie péritonéale au cobaye T¹ : réaction forte avec péri-orchite.

De la lecture de ces observations nous voyons que sur 16 passages par la voie testiculaire, nous avons obtenu onze fois des réactions fortes, quatre fois des réactions légères, une fois une réaction indécise que nous comptons comme négative.

Sur 16 passages par voie péritonéale, les cobayes sont morts accidentellement deux fois. Sept fois nous n'avons noté aucune réaction, cinq fois nous avons eu des réactions légères, 2 fois des réactions fortes.

Au cours de ces passages nous avons constaté, trois fois de la péri-orchite, deux fois chez les cobayes inoculés par la voie testiculaire, une fois chez les cobayes inoculés par la voie péritonéale.

Cinq fois, un 2^e passage a été fait après résultat positif par la voie testiculaire :

Les réactions fébriles ont été nettes dans 4 cas chez les animaux inoculés. Dans 1 cas, la fièvre fut légère, le passage avait été fait 8 jours après la fin de la fièvre du 1^{er} cobaye.

Le passage du cerveau fut pratiqué uniquement par voie péritonéale dans 3 cas; dans 2 cas, la voie péritonéale et la voie testiculaire furent utilisées conjointement; dans 1 cas, la voie testiculaire donna une réaction plus forte que la voie péritonéale.

Nous avons cru utile de rechercher l'immunité chez la plupart des animaux inoculés vis-à-vis d'une souche d'origine murine isolée par MARCANDIER et PIROT à partir des bâtiments de Toulon, la souche P. F. X.

Cette souche qui avait dépassé le 100^e passage sur cobaye au début de notre expérimentation, conserve toujours ses caractères originaux : fièvre débutant le 6^e jour et durant une semaine, péri-orchite à peu près constante.

Nous avons pu pratiquer cette recherche sur 12 cobayes inoculés par voie péritonéale, et sur 16 inoculés par voie testiculaire.

L'immunité fut recherchée du 26^e au 51^e jour; pour la plupart 30 jours environ après l'inoculation primitive.

Nous avons considéré l'immunité comme acquise, lorsque les animaux ne présentaient pas de réaction; comme inexistante lorsque les animaux faisaient une réaction forte; comme relative lorsque les animaux faisaient une réaction faible.

Dans le tableau suivant, nous classons les degrés d'immunité présentés par les animaux, suivant les réactions primitives constatées après l'inoculation de sang de malade.

1 ^o Immunité nette	{	Après réaction primitive forte.	{ Voie péritonéale .	2
			{ Voie testiculaire .	7
	{	Après réaction primitive légère.	{ Voie péritonéale .	2
			{ Voie testiculaire .	3
	{	Sans réaction primitive . . .	{ Voie péritonéale .	2
			{ Voie testiculaire .	1

2° Immunité relative	{	Après réaction primitive forte.	{ Voie péritonéale.	1
			{ Voie testiculaire.	2
		Après réaction primitive légère.	{ Voie péritonéale.	1
			{ Voie testiculaire.	1
		Sans action primitive	{ Voie péritonéale.	3
			{ Voie testiculaire.	0
3° Immunité absente	{	Après réaction primitive forte.	{ Voie péritonéale.	0
			{ Voie testiculaire.	0
		Après réaction primitive légère.	{ Voie péritonéale.	0
			{ Voie testiculaire.	0
		Sans réaction primitive	{ Voie péritonéale.	1
			{ Voie testiculaire.	0

En rassemblant les résultats obtenus par les 2 voies, on obtient les résultats suivants :

Immunité nette	{	Après réaction forte	9 cas
		Après réaction légère. . . .	5 cas
		Sans réaction primitive	3 cas
Immunité relative	{	Après réaction forte	3 cas
		Après réaction légère. . . .	2 cas
		Sans réaction primitive	3 cas
Immunité absente	{	Après réaction forte	0
		Après réaction légère. . . .	2 cas
		Sans réaction primitive	1 cas

Sur 28 cobayes éprouvés nous obtenons :

17 fois une immunité nette,
8 fois une immunité relative,
3 fois une immunité absente.

CONCLUSIONS

1° Si la voie péritonéale permet dans quelques cas d'isoler le virus à partir du sang humain, la voie testiculaire, donne des résultats positifs dans un plus grand nombre de cas, surtout si le sang du malade est prélevé dans les premiers jours de la fièvre. Il est bon de ne pas dépasser le 8^e ou 9^e jour.

Pour 16 malades, l'inoculation au cobaye par voie testiculaire, nous a donné 11 réactions fortes, 4 réactions moyennes, 1 douteuse ; tandis que par la voie péritonéale, dans les 14 cas que nous avons pu apprécier, nous n'avons que 2 réactions fortes, et 5 réactions légères.

Cette voie testiculaire paraît être la voie de choix pour isoler un virus faiblement pathogène pour le cobaye.

Notre expérimentation semble indiquer qu'il est préférable, au

cours de l'inoculation du sang dans le testicule de ne pas atteindre l'éclatement de l'albuginée.

2° Les recherches d'immunité ont montré que les animaux ne réagissaient plus à l'inoculation de la souche P. F. X. dans 17 cas sur 28; qu'ils réagissaient à peine dans 8 cas sur 28; et qu'ils étaient restés réceptifs pour P. F. X. dans 3 cas sur 28. En tous cas, lorsque la réaction primitive a été forte, P. F. X. n'a jamais provoqué chez eux la forte réaction habituelle.

Nous avons noté aussi, chez des animaux qui n'avaient pas réagi à l'inoculation primitive, 3 fois une immunité complète, 3 fois une immunité relative.

L'immunité peut donc, dans de rares cas, être obtenue à la suite d'infection inapparente.

Ces résultats expérimentaux, quant à l'immunité du typhus murin vis-à-vis de lui-même, sont à peu près identiques à ceux obtenus par différents auteurs ayant étudié la question.

Le typhus murin ne vaccine pas toujours contre lui-même. LÉPINE pense qu'il ne s'agit pas de souches à proprement parler différentes, mais il explique ces faits, par des qualités antigéniques propres, sans qu'il y ait tendance à l'individualisation spécifique des souches.

A notre avis, il intervient aussi un facteur individuel propre à chaque animal.

DEUX CAS DE MÉLITOCOCCIE CONTRACTÉS EN INDOCHINE ET EN AFRIQUE OCCIDENTALE FRANÇAISE

Par H. MERCIER et L. BORDES

Il n'existe à notre connaissance dans la littérature aucun cas de mélitococcie contracté dans nos colonies tropicales, pourtant plusieurs de nos confrères coloniaux ont eu l'occasion d'observer, en particulier en Afrique Occidentale Française, des maladies cliniquement semblables à la fièvre ondulante, que l'absence de laboratoire ne leur a pas permis d'identifier de façon certaine. Nous avons traité, à l'hôpital Michel-Lévy, 2 malades rapatriés l'un d'Indochine, l'autre du Sénégal pour des affections fébriles de longue durée que le laboratoire nous a permis de rapporter à *Brucella melitensis* et qui paraissent bien avoir été contractées dans les colonies d'où provenaient ces malades. Voici brièvement résumées leurs observations.

OBSERVATION I. — L'adjudant K... entre à l'hôpital Michel-Lévy le 1^{er} mars 1934 pour « mauvais état général », il est rapatrié d'Indochine après un séjour de 20 mois et 4 mois d'hospitalisation à l'hôpital GRALL à Saïgon. L'affection aurait débuté par une éruption de « furoncles » dont plusieurs n'auraient pas suppuré. En dehors de la fièvre, elle aurait surtout été caractérisée par de l'asthénie, des sueurs profuses, des douleurs articulaires avec gonflement des articulations atteintes. La courbe thermique recueillie par les soins du docteur MARTIN, médecin traitant, peut être ainsi analysée : au début (10-25 octobre) fièvre à grandes oscillations quotidiennes 38°-39°5 descendant en lysis très lent ; puis nouvelle onde du même type aboutissant vers le 15 novembre à une courte période d'apyrexie ; puis la fièvre reparait et la courbe se stabilise pendant 1 mois autour de 37°6 ; vers le 20 décembre reprise d'un lysis très lentement ascendant et jusqu'en février la température reste très élevée, atteignant parfois 40°, avec des oscillations nyctémérales de 1° à 1°5 ; la courbe durant cette période comporte nettement 2 ondes successives ; en février, la température se stabilise entre 37° et 37°6. Divers diagnostics ont été envisagés à Saïgon où le malade a été suivi de très près par le docteur MARTIN, en particulier le diagnostic de maladie d'OSLER avait à juste titre longtemps retenu l'attention, s'appuyant sur la notion d'une aortite antécédante que l'examen clinique et radiologique ne nous a pas permis de retrouver. Tous les examens de laboratoire faits à Saïgon ont été négatifs et toutes les thérapeutiques instituées jusqu'en janvier sans action (abcès de fixation, salicylate et urotropine intraveineux, pyoformine, etc...). En dernière analyse et malgré l'absence des tests de laboratoire, M. MARTIN avait posé le diagnostic de mélitococcie et institué une série d'injections de Quinby qui paraissent avoir contribué à la chute de la température.

A l'entrée du malade à l'hôpital Michel-Lévy, il n'existe plus qu'une asthénie marquée, l'examen somatique est à peu près entièrement négatif, la température est normale. C'est sur le vu de la courbe thermique de Saïgon que nous entreprenons les examens de laboratoire qui confirment formellement le diagnostic clinique établi par M. MARTIN. Si, en effet, le séro-diagnostic de WRIGHT est négatif avec la souche de mélitococque de l'hôpital, effectué avec plusieurs souches de mélitococques et d'*abortus* de la collection de MM. RANQUE et SENES il s'avère positif à des taux variant de 1/50° à 1/500°. L'intradermo-réaction à la mélitine est extrêmement positive.

Le diagnostic de fièvre ondulante peut donc être affirmé ; il n'est pas douteux que l'affection ait été contractée en Indochine où K... séjournait depuis 16 mois lors des premières manifestations de sa maladie. Nous n'avons pu recueillir aucune donnée épidémiologique concernant le lieu ou le mode de contamination, il convient toutefois de noter que K..., employé au Service Géographique, voyageait beaucoup et séjournait habituellement dans la brousse.

OBSERVATION II. — Le sergent R... entre à l'hôpital Michel-Lévy le 5 décembre 1935, rapatrié du Sénégal où il a été soigné depuis le début d'août, à l'hôpital de Saint-Louis, pour une affection fébrile.

La maladie a débuté le 10 août après une période de vagues malaises et de fatigue générale, par une ascension thermique brutale qualifiée d'accès palustre. Il existe alors un état saburral des voies digestives, une constipation opiniâtre, une légère splénomégalie. Les recherches d'hématozoaire sont négatives et la quinine (17 injections intramusculaires) sans

influence sur la température qui tombe après 20 jours, vers le 1^{er} septembre. Après 4 jours d'apyrexie, débute une nouvelle onde thermique dont l'évolution est troublée par l'apparition d'accès quotidiens à *Plasmodium Præcox*. La quinine fait disparaître ces accès mais ne modifie pas l'évolution de l'onde thermique qui se termine vers le 15 octobre. Du 15 au 26 octobre persistent de petites poussées fébriles quotidiennes, puis la température revient à la normale et s'y maintient jusqu'au début de décembre, date de l'entrée à Michel-Lévy. Notons qu'en octobre est apparue une douleur sacro-iliaque droite qui a persisté 1 mois environ.

A l'entrée à Michel-Lévy il existe un amaigrissement et une asthénie marqués, un léger état saburral des voies digestives avec constipation, une splénomégalie modérée. Le 17 décembre apparaît une sciatgie gauche avec douleurs dans tout le territoire du sciatique et points douloureux particulièrement marqués au niveau de l'articulation sacro-iliaque où la radiographie ne montre aucune lésion quelques jours plus tard, sans présenter de phénomènes pulmonaires, le malade se plaint d'une scalpulgie gauche. Quant à la température, nous avons assisté à l'évolution de trois ondes fébriles successives d'importance décroissante et l'orthopyrexie a été obtenue en 2 mois avec la cessation de tous les phénomènes pathologiques après un traitement au novarsénobenzol.

Le diagnostic de mélitococcie ne paraissait guère douteux cliniquement, le laboratoire est venu le confirmer en montrant un sérodiagnostic de WRIGHT franchement positif à 1/200^e.

L'enquête épidémiologique ne nous a ici encore donné aucun résultat. Le malade nous dit ne boire jamais de lait, ne manger ni fromage ni laitages, il prenait d'ailleurs ses repas en commun avec d'autres sous-officiers et a été le seul atteint, il ne semble pas non plus avoir été en contact avec des troupeaux quelconques. On peut toutefois, semble-t-il, affirmer qu'il s'est contaminé à Saint-Louis où il séjournait depuis 22 mois et qu'il n'a jamais quitté durant cette période.

Voici donc deux cas de fièvre ondulante dont il semble bien que l'on puisse affirmer qu'ils ont été contractés l'un en Indochine, l'autre en Afrique Occidentale. Aux diagnostics déjà si nombreux qu'il faut discuter aux colonies en présence de pyrexies quinio-résistantes, il convient donc d'ajouter celui de mélitococcie. Comme dans notre deuxième observation la difficulté sera souvent accrue par un paludisme dont les accès déclanchés par la fièvre de Malte comme par toutes les causes d'affaiblissement de l'organisme viendront bouleverser l'ordonnance de la courbe thermique.

Nous pensons qu'il serait intéressant de fixer, par des recherches sérologiques effectuées dans les laboratoires coloniaux, l'importance de l'endémie dans les diverses colonies.

A PROPOS DU TRAITEMENT MIXTE DE LA LÈPRE

Par Mme E. DELANOE

La discussion, dont ma communication parue en mai dernier dans le *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique* a été l'objet de la part de M. le Professeur MARCHOUX — discussion dont je remercie d'ailleurs bien vivement l'éminent Chef d'Ecole — m'incite à m'expliquer sur les raisons qui l'ont provoquée.

Je dois faire ressortir tout d'abord que les moyens d'action mis à ma disposition pour soigner les lépreux à Mazagan diffèrent totalement de ceux dont peut profiter mon honoré collègue M. L. R. MONTEL à Saïgon, ainsi d'ailleurs que presque tous les médecins coloniaux appelés à traiter la lèpre dans les endroits où ils sont délégués pour y exercer leur mission. Je dirai tout de suite que c'est précisément cette différence qui est ici mise en cause et doit être prise en considération.

Depuis le début de notre protectorat au Maroc, il n'y a jamais eu de service spécial affecté au traitement de la lèpre. Je me suis donc vue obligée de ce fait de recueillir les lépreux, tant femmes qu'enfants, qui venaient souvent de très loin demander remèdes et soulagement aux manifestations variées de la maladie dont ils étaient la proie.

J'ai donc soigné depuis 23 ans mes malades lépreux à l'hôpital, dans un pavillon de 30 lits qui m'y avait été attribué, je les y soignais au même titre que les malades atteints d'hydropisie, de pneumonie, de fièvre typhoïde, de cardiopathie, ou de maladies vénériennes, épilepsie, trachome, gâle et autres, alors que M. le Docteur MONTEL, par contre, soigne les lépreux sans que la durée du traitement intervienne et où seuls comptent les soins à donner et les résultats favorables à obtenir à une échéance indéterminée.

On comprend aisément qu'il n'en est pas de même dans un service hospitalier. Les malades lépreux viennent dans mon service comme les autres malades et n'admettent leur hospitalisation qu'à condition qu'elle soit à *court terme*, c'est-à-dire d'une durée d'un mois, d'un mois et demi, de deux mois au maximum (4 malades seulement sur 150 lépreux ont consenti à un séjour de 2 mois à l'hôpital).

Par ailleurs, les lépreux ne consentent à rester dans le service qu'autant qu'ils sentent s'affirmer le mieux-être qu'ils sont venus chercher auprès de nous.

Et puis, mon petit pavillon de 30 lits et le grand mouvement de malades qui s'y renouvellaient constamment rendaient matérielle-

ment impossible tout séjour aux malades qui devaient quelque peu s'y éterniser.

Donc, au point de vue du caractère même de l'hospitalisation des lépreux (comme s'il s'agissait de malades ordinaires) ainsi qu'au point de vue administratif (nombre de places limité dans mon service), je me voyais obligée d'aller vite en besogne et de soigner les lépreux avec tous les moyens en mon pouvoir pour améliorer aussi rapidement que possible les symptômes graves qui relevaient de l'infection hansénienne. C'est ainsi que, par la force des choses, j'ai été obligée d'avoir recours au traitement mixte de la lèpre.

Jamais je ne me serais permis l'usage d'un seul médicament réputé antilépreux pour les raisons ci-dessus énoncées ; le manque de temps et la prompte amélioration recherchée m'interdisent de m'abandonner à l'effet curatif possible et suffisant d'un seul médicament.

Il s'ensuit qu'en aucun cas, dans ma communication, objet de la discussion en séance de la Société de Pathologie Exotique du 13 mai dernier, il ne pouvait s'agir de ma part d'une opinion motivée sur la valeur thérapeutique du bleu de méthylène employé seul d'un bout à l'autre d'un long traitement comme l'emploie mon honoré collègue MONTEL à Saïgon.

Dans les trois cas où j'ai pu utiliser le bleu de méthylène en qualité d'élément curatif adjuvant et en association avec des produits médicamenteux ayant déjà fait leurs preuves comme bons agents antilépreux, dans ces trois cas mon jugement sur la valeur intégrale du bleu de méthylène ne peut en aucune façon être mis en parallèle avec celui de M. le Docteur MONTEL.

Ce dernier nous a exposé le 1^{er} avril dernier ses observations probantes sur les 351 lépreux soumis au traitement, depuis 2 mois, 1 an et plus, du bleu de méthylène, ce dernier utilisé chez le même malade en milliers d'injections et en milliers de centimètres cubes. Ceci dépasse de loin comme valeur ma modeste contribution se basant sur 3 traitements seulement, cas dans lesquels le bleu de méthylène est intervenu par petites doses, en petit nombre d'injections, ne constituant que le 1/4 de la thérapeutique mixte totale appliquée.

Nos observations ne contrecarrent pas celles de M. MONTEL. Ses preuves du pouvoir curatif du bleu de méthylène au cours d'un long traitement de la lèpre sont convaincantes.

Mais ce dont je suis certaine, c'est que le traitement de la lèpre par la méthode mixte, polymédicamenteuse, dont les divers éléments curatifs s'échelonnent à 1-2-3 jours d'intervalle, est une méthode parfaite pour obtenir des résultats tangibles au bout d'un mois, un mois et demi à deux mois de traitement.

Les 150 lépreux que j'ai eus, au cours de mes 23 années de service, à soigner par la méthode mixte et par des traitements quotidiens, ont tous quitté l'hôpital très améliorés. Les résultats de ce traitement donnaient pleine satisfaction aux malades qui, de ce fait, réclamaient leur retour chez eux. Bien entendu, je ne parle pas de guérison définitive pour ces 150 lépreux, mais, dans un pays où ceux-ci sont abandonnés à eux-mêmes, j'ai la prétention d'avoir rendu, par mon traitement brusqué de la lèpre, des services indéniables : j'ai profondément amélioré l'état physique propre de 150 lépreux, j'ai enrayé 150 foyers de contamination j'ai, par conséquent, bien servi la cause de la prophylaxie; la cause de la Société aussi, car j'ai rendu les 150 lépreux à leur labeur quotidien.

Les bons résultats d'un traitement antilépreux mixte composé de bleu de méthylène comme médicament d'attaque, et d'huile de Chaulmoogra comme médicament d'entretien ont été enregistrés d'ailleurs et admis par mon honoré confrère MONTEL lui-même. Il en est de même de la Commission de la lèpre du Ministère des Colonies en date du 6 décembre 1935. La dite Commission constate que : « Les traitements alternés, longtemps poursuivis sans aucune interruption, en variant les médicaments et les modes d'administration, doivent aboutir presque toujours à l'arrêt du processus hanséen ». C'est très vrai, je l'ai dit et répété maintes fois, et ceci vient à l'appui de ma thèse depuis longtemps énoncée.

Je mets des éléments antilépreux multiples au profit des cures mixtes et les groupes de médicaments utilisés sont à peu de chose près les suivants :

Pour adultes :

- | | |
|---------------------------|--|
| I. Novarsénobenzol | } Injections intraveineuses à 1 jour d'intervalle. |
| Collobiase de Chaulmoogra | |
| Gynocardate de sodium | |

Pour enfants :

- II. Acétylsarsan.
Huile de Chaulmoogra en ingestion et badigeonnages.
Récalfifiants.
- III. Novarsénobenzol, endoveineux.
Huile de Chaulmoogra en ingestion et pansements.
Vaccin B. C. G. en injections intramusculaires.
- IV. Novarsénobenzol, intraveineux.
Huile de Chaulmoogra en ingestion.
Cryothérapie sous diverses formes, intramusculaire (crisalbine, myocrysine, allocrysine).
- V. Novarsénobenzol en injections intraveineuses.
Collobiase de Chaulmoogra Dausse, en injections intraveineuses.
Solganal B oléosum, en injections intraveineuses.

- VI. Novarsénobenzol.
Huile de Chaulmoogra (usage interne et externe).
Bleu de méthylène.
- VII. Novarsénobenzol.
Huile de Chaulmoogra.
Hétéro-hémothérapie (de la mère hansénorésistante).
Bleu de méthylène.
- VIII. Il n'y a pas de raison pour ne pas trouver encore d'autres combinaisons d'anti-acidorésistants.

Tels sont les groupes médicamenteux à l'usage du traitement mixte de la lèpre. Comme on peut s'en rendre compte, le novarsénobenzol et l'huile de Chaulmoogra en forment la base du traitement ; le premier à petites doses : 0,05 ; 0,10 ; 0,15, etc.

J'ajoute que les 150 lépreux soignés par moi ont tous été purgés à leur entrée à l'hôpital ; le lendemain ils étaient soumis à une douche chaude, cette dernière se donnait une fois par semaine (le vendredi), tout au long du traitement. La douche était suivie d'une friction à la pommade à l'huile de cade ou à l'huile de Chaulmoogra selon l'étendue de l'éruption. Les plaies mutilantes étaient toujours pansées à l'huile de Chaulmoogra ; les fonctions digestives étaient très surveillées, les urines de même, et les moindres élévations thermiques combattues par des antithermiques appropriés (La température de 37°5-37°8 est normale chez les lépreux avant tout traitement). De plus, je mettais toujours à la disposition des lépreux des reconstituants qui m'étaient offerts à titre gracieux par des établissements pharmaceutiques.

Dès l'entrée de la lépreuse ou du lépreux (adolescent ou enfant) à l'hôpital, ces malades y étaient considérés tout comme les autres : les visites quotidiennes et les soins quotidiens y étaient la règle. Et c'est ainsi qu'en l'espace de 1 mois, 1 mois 1/2 à 2 mois j'enregistrais les résultats heureux d'une amélioration importante et constante.

Ces affirmations doivent paraître aux léprologues éminents du domaine de la présomption, de l'exagération. Il n'en est rien. Ils n'ont qu'à faire comme moi et en juger d'après les essais faits dans un esprit d'amélioration rapide des malades. L'obtention d'une amélioration rapide est d'une importance primordiale : les lépreux auront alors confiance en nous et, encouragés par les résultats rassurants qu'ils ont obtenus dans un service hospitalier, ils y viendront et y reviendront demander des soins quotidiens et rapidement bienfaisants.

Et maintenant, pour en revenir à l'objet premier de ma communication présente, j'en rapporte ma conclusion suivante (*Bull. Soc. Path. exot.*, 13 mai 1935, p. 352) : « Nous n'avons pu établir la

supériorité du bleu de méthylène sur d'autres produits chimiques antilépreux ». Après tout ce que je venais de développer sur la méthode mixte et brusquée du traitement des lépreux, il est évident que je ne pouvais en dire plus long.

Je tiens à relever ici que dans les trois cas où j'ai utilisé les injections intraveineuses du bleu de méthylène (13 mai 1935), l'observation quotidienne des malades m'a permis de constater que la lèpre maculeuse, que la lèpre atrophique, que la lèpre régressive ne prenaient pas la teinte bleue par la matière tinctoriale injectée. M. MONTEL, dans le *Bulletin de la Société de Pathologie exotique* de juillet 1936, le confirme à la page 618 : « Les lésions non infiltrées, les lésions tuberculoïdes, macules ne prennent pas la couleur ou ne se colorent que d'une façon transitoire ».

CONCLUSIONS

I. — Le début du traitement des lépreux doit se passer dans un hôpital.

II. — Le lépreux doit y être considéré comme un malade à garder le lit la plus grande partie du temps.

III. — Le lépreux dans ces conditions est soumis à un traitement externe et interne.

IV. — Le traitement externe s'adresse à toutes les lésions cutanées, à celles de la bouche, de la trachée, du nez, des conjonctives ; il s'adresse tout particulièrement à la propreté de la peau et à la perméabilité des pores cutanées.

V. — La thérapeutique interne est celle du traitement mixte de la lèpre ; s'y joint tout traitement utile pour assurer un bon fonctionnement des émonctoires et une température normale du corps.

VI. — La méthode du traitement quotidien du lépreux le matin, suivi d'une contre-visite médicale le soir, permet au chef du service de remédier à temps à toute complication thérapeutique possible et à intervenir à temps pour tout malaise ou symptôme subjectif valable.

VII. — Le traitement des lépreux ainsi mené permet au bout d'un séjour d'un mois et demi à l'hôpital une grande amélioration : cicatrisation des plaies cutanées, retour à la voie normale, cicatrisation de la pituitaire, retour à l'odorat normal ou presque normal, décongestion des conjonctives, désinfiltration de la peau de la figure, un retour à une expression presque normale du faciès.

VIII. — Ce n'est que dans ces conditions qu'un traitement énergétique quotidien peut être de mise chez les lépreux.

IX. — Le traitement ultérieur peut être périodique et ambulatoire.

CONTRIBUTION PERSONNELLE A L'ÉTUDE DE LA LÈPRE

1. Sur un cas de lèpre arséniorésistante. *Soc. Méd. Hyg. Colon.*, Marseille, 1925.
2. Essai d'un traitement mixte de la lèpre. *Bull. Soc. Path. Exot.*, t. XX, 1927.
3. Traitement mixte de la lèpre. *Bull. Soc., Path. Exot.*, t. XXII, n° 10, 1929, p. 898.
4. Traitement mixte de la lèpre. *Maroc Médical*, 15 avril 1930.
5. Traitement mixte de la lèpre par injection intraveineuse de novarsénobenzol et par injections intramusculaires du vaccin B. C. G. La parfaite tolérance de cette méthode de traitement. La rétrocession rapide des phénomènes morbides. *Bull. Soc. Path. Exot.*, t. XXIII, 1930.
6. Traitement mixte de la lèpre tubéreuse. Novar. Huile Chaulmoogra, Solganol B oléorum. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 15/4, 14 février 1934.
7. Traitement mixte de la lèpre (bleu de méthylène). *Bull. Soc. Path. Exot.*, 13 mai 1935.
8. A propos du traitement mixte de la lèpre. *Bull. Soc. Path. Exot.*, mai 1936.

UNE INDICATION DU BLEU DE MÉTHYLÈNE
DANS LE TRAITEMENT DE LA LÈPRE

Par FÉRON

Le bleu de méthylène peut être toxique et paralysant pour les centres respiratoires et le filtre rénal. Il offre le danger de faciliter l'hémolyse et de transformer l'hémoglobine en méthémoglobine.

Ces raisons semblent contre indiquer son emploi dans une maladie comme la lèpre, où l'asphyxie des tissus commande la symptomatologie.

MONTÉL, lui-même, ne recommande pas son emploi exclusif et a mis en garde les cliniciens contre l'abus qui a été fait de sa méthode, de nombreux léprologues ayant dénié à ce médicament toute efficacité.

Sur un lépreux peu atteint extérieurement nous avons essayé le traitement au bleu de méthylène. Après six mois, la maladie présentait une aggravation, et le malade une teinte ardoisée des téguments, témoin de l'imprégnation médicamenteuse.

Ces temps derniers, chez un lépreux *en pleine poussée évolutive*, résistante à la gonacrine (cf. communication du 11 octobre 1933), nous eumes recours au bleu de méthylène : au bout d'une semaine

tous les symptômes locaux et généraux avaient disparu ainsi que les nombreux petits lépromes dont la germination discrète avait marqué le début des accidents.

OBSERVATION. — DJIBRIL, âgé de 15 ans, entre à la léproserie en octobre 1934. Ses parents, ses frères, ses sœurs sont tous bien portants. Vers sa dixième année, quelques taches apparaissent sur sa fesse gauche. La maladie n'évolue que vers le mois de mars 1934. — au moment de la puberté, — se manifestant par des douleurs osseuses de la rhinite sanglante et l'apparition de petits lépromes en grains de plomb, presque tous sensibles, sur la face, les oreilles et les membres.

Après une année de traitement, la guérison semblait acquise : lépromes complètement résorbés, état général excellent. En décembre 1935, le malade présente un peu de courbature fébrile, quelques lépromes apparaissent sur les joues, peu distincts au milieu d'une gangue œdémateuse, et brusquement, en l'espace d'une nuit, éclate une poussée aiguë. Le visage, bouffi, est méconnaissable, les membre et le tronc sont œdématisés, toutes les grandes articulations sont tuméfiées et douloureuses, la température monte à 39°. L'hyperesthésie profonde est si marquée que le malade supporte à peine la légère pression circulaire du drain appliqué sur le bras pour faciliter l'injection intraveineuse. Deux injections de gonacrine amènent une légère et fugace sédation des douleurs, et nous nous décidons, sans grand espoir, à tenter des injections intraveineuses de bleu de méthylène.

Mais cette fois nous employons une solution spécialisée, et présentée en ampoules contenant 15 cm³ de la solution isotonique 1 o/o. Après trois injections pratiquées dans le courant d'une semaine, le malade était revenu à son état antérieur de guérison apparente.

Ainsi, dans un cas de lèpre chronique, torpide, le bleu de méthylène s'est révélé au moins inutile; dans un cas de lèpre rapidement évolutive, il a radicalement jugulé la poussée aiguë. Il semblerait, si d'autres observations venaient à l'appui de celle-ci, que le bleu de méthylène, — comme les sels d'acridine, — constitue un médicament d'exception, un médicament d'urgence.

Discussion.

M. L. R. MONTEL. — Il y aurait beaucoup à dire sur l'action toxique du bleu de méthylène et sur le mécanisme de son action en général. Malheureusement il s'agit de questions encore très insuffisamment étudiées. Je me bornerai donc à quelques observations.

1° Au point de vue toxicité : si on emploie des solutions (convenablement tyndallisées et ramenées à un pH de 7,4-7,6), de bleu de méthylène médicinal-Codex-R. A. L. (conformes aux exigences du Codex français et étrangers), ou de bleu de méthylène R. A. L. indolore pour oculistique à la dose de 1 g. de bleu pour 100 g. d'eau distillée, on n'observe jamais, en suivant rigoureusement la technique que j'ai indiquée, le moindre accident toxique.

2° En ce qui concerne l'action antioxyde du bleu, les possibilités de transformation de l'hémoglobine en méthémoglobine et de paralysie du centre respiratoire, je crois que de nombreuses constatations récentes permettent de calmer les appréhensions de notre collègue.

L'efficacité du bleu dans l'intoxication par le cyanure de potassium n'est plus contestée. On a admis que cette couleur se comportait comme un catalyseur favorisant la transformation de l'hémoglobine en méthémoglobine. Cette dernière fixerait l'acide cyanhydrique qui ne pourrait plus être mobilisé. Cette interprétation n'est plus valable pour expliquer l'action, reconnue efficace aussi, du même bleu de méthylène dans l'intoxication oxycarbonée.

Les théories actuelles de l'asphyxie admettent que quel que soit le mode d'intoxication, le mécanisme qui joue est le même, c'est-à-dire : un réflexe d'inhibition bulbaire provoqué par des modifications chimiques du milieu sanguin. J. C. GEIGER a observé l'action nettement favorable du bleu sur l'asphyxie et les empoisonnements. Il agirait, d'après lui, par réflexe sur le bulbe en provoquant, dans le sang, l'amorce de réactions glycolytiques. Par ailleurs le bleu de méthylène exalterait la combustion cellulaire des érythrocytes. Sestio GABRIELLI (*Paris médical*, n° 19, 12 mai 1934) confirme cette action sur la glycolyse et l'attribue à une propriété *oxydo-réductrice*.

De nombreux cas de guérison d'intoxication par l'oxyde de carbone, par les gaz d'échappement de moteur d'automobile (J. C. GEIGER, MILTON, A. BILL...) plaident en faveur de l'action *antiasphyxique et anticyanotique* du bleu de méthylène.

Les résultats des travaux (américains pour la plupart) sur le mécanisme d'action du bleu tendent à démontrer que ce colorant a une action favorable dans tous les états où existe un *appauvrissement de l'organisme en oxygène*.

L'année dernière Hans SCHLUNGBAUM (*Deutsche medizinische Wochen.*, 14 juin 1935) a rapporté les brillants résultats qu'il a obtenu, par l'emploi du bleu, sur la *dyspnie de la cyanose* chez des sujets atteints de processus pulmonaire grave (pneumonie grip-pale double avec dyspnée cyanose et tachycardie, pneumonie infectieuse, pneumonie hypostatique avec ramollissement cérébral).

On voit que nous sommes loin des contre-indications conditionnées par l'action antioxyde, méthémo-globinisantes et asphyxiantes du bleu de méthylène dont s'effraye FÉRON. Gardons-nous donc de toute appréciation prématurée.

L'intéressante observation du léprologue qualifié qu'est FÉRON confirme ce que j'ai toujours affirmé : le bleu de méthylène est le médicament par excellence des *poussées lépreuses aiguës récentes et des lèpres évolutives*. Mais je ne puis suivre notre collègue quand

il en restreint les indications au point d'en faire : « un médicament d'exception, un médicament d'urgence ». Les nombreuses observations que j'ai publiées dans ce *Bulletin* et dans le *Bulletin de la Société médico-chirurgicale de l'Indochine* montrent suffisamment l'action du bleu dans toutes les formes de la lèpre pour que je juge utile d'insister sur ce point. Ces observations montrent aussi le renfort d'efficacité et de rapidité que le bleu apporte à la cure chaulmoogrique.

Qu'il existe des cas où l'action du bleu est plus rapide et plus évidente, d'autres où elle est plus lente et plus partielle, d'autres encore où elle échoue..., les deux observations de FÉRON le montrent et j'ai été le premier à le reconnaître, j'ai même essayé dans mes travaux antérieurs (malades susceptibles de réagir au traitement lépreux généralisé, à défense annihilée par une infection trop massive) de chercher les causes de ces variations à seule fin d'apporter plus de précision dans les indications du traitement.

En raison de l'intérêt même de ses observations, notre collègue ne m'en voudra pas si je regrette qu'elles n'apportent pas plus de précisions en ce qui concerne les doses et la technique employée. le nombre d'injections, les modifications anatomo-pathologiques, tissulaires et bactériologiques en cours de traitement chez son malade cliniquement blanchi et *ramené à l'état de guérison apparente*. Je me permettrai d'ajouter que, chez ce malade, la continuation du traitement par le bleu, en poussant les doses au-dessus d'un demi-centigramme par kilogramme et en conjugaison avec le traitement chaulmoogrique, doit donner les plus brillants résultats.

Je regrette aussi que, pour sa première observation, FÉRON ne nous dise pas quelles ont été les doses injectées. Puis-je me permettre de rappeler que, d'après mon expérience, les doses insuffisantes de bleu (au-dessous de un demi-centigramme par kilogramme) favorisent les poussées et amènent des réactivations.

LA RÉACTION DE MITUDA

(Notice complémentaire)

Par A. DUBOIS

Nous avons avec DEGOTTE présenté à la Société de Pathologie Exotique une note sur cette réaction dans la lèpre, dont les résultats généraux du reste concordants avec ceux d'autres auteurs sont les suivants (1) : l'injection de lépromes bouilli, broyé et phéniqué à

0,5 o/o donne après 8-20 jours une réaction papuleuse plus ou moins forte ou pas de réaction (+, ++ ou —).

Les sujets normaux sont + à ++.

Les lépreux paucibacillaires sont + à ++.

Les lépreux à bacilles nombreux sont —.

On en peut conclure que l'homme normal et le lépreux à bacilles rares présentent une aptitude réactionnelle notable contre l'antigène lépreux. Au contraire, les lépreux du type C³ ou C³N² à bacilles innombrables sont en état d'anergie vis-à-vis de cet antigène. Il est plus difficile d'admettre que ces derniers se sont vaccinés contre le germe : en effet, divers auteurs ont montré la valeur pronostique de la réaction et qu'un lépreux grave pouvait passer d'une réaction négative à une positive ce qui annonçait une amélioration. On voit assez mal pourquoi et comment cet individu perdrait sa vaccination alors qu'il héberge encore de nombreux germes. On est plus porté à admettre un retour de l'organisme à un stade de réactivité normale.

Une objection pouvait être faite à nos constatations : nous ne pourrions affirmer que nos sujets dits normaux (indigènes du Népoko) sont sûrement exempts de contacts lépreux et la réaction chez eux pourrait être attribuée à de l'allergie à la suite de contacts et d'infection latente ; la valeur différentielle de la réaction ne serait pas changée mais la conception théorique serait assez différente.

Si cette objection paraît de peu de valeur lorsqu'elle s'adresse aux travaux faits par MUIR aux Indes, par MITSUDA et HAYASHI au Japon, par FERNANDEZ en Argentine, tous pays où l'endémie lépreuse est assez peu intense, elle n'est au contraire pas sans poids dans les conditions épidémiologiques qui existent au Népoko.

D'autant que, selon BARGEHR (2), les cuti-réactions faites avec un antigène semblable montrent les résultats suivants :

Sujets sans aucun contact lépreux : réaction négative.

Contacts sains : réaction positive.

Lépreux cliniques : réaction négative.

Lépreux guéris : réaction positive.

Ces résultats de BARGEHR n'ont du reste pu être confirmés ni par ADANT (3) ni par moi (4) : nous n'avons vu de réaction ni chez les lépreux ni chez les contacts sains.

Pour faire justice de cette objection, j'ai inoculé l'émulsion bacillaire bouillie à des Belges n'ayant jamais vécu en pays exotiques et donc aussi raisonnablement exempts de contacts lépreux qu'on puisse le demander. Le Docteur VAN BREUSEGHEM a bien voulu me préparer à Pawa de l'antigène en question (léproline) et le Docteur

DECKX, chef de service à l'hôpital du Stuyvenberg, a bien voulu m'autoriser à inoculer le produit à quelques aliénés.

J'ai disposé de trois broyages de différents léprômes : deux très riches en bacilles acido-résistants, l'autre moins riche ; ce dernier produit s'est cependant montré très actif en certains cas.

La technique suivie a consisté en l'inoculation intradermique de 0,1 cm³ de l'émulsion bacillaire. Les réexamens ont été faits à 10 jours et à 15-20 jours. Ce dernier délai étant du reste un minimum indispensable. 29 individus dont 3 femmes ont été injectés. Les résultats sont les suivants :

Réactions négatives (en mm. 0)	7
Réactions faibles (en mm. 1-2)	7
Réactions moyennes (en mm. 3-5)	10
Réactions fortes (en mm. 6-10)	5

Il y a donc chez ces individus sans contacts lépreux 50 o/o de réactions moyennes ou fortes ; quelques-unes ont été très fortes dépassant 10 mm. et montrant une légère vésiculation.

Il est permis d'en conclure que la réaction que montrent les sujets normaux à l'introduction de cet antigène n'est nullement due à un état d'allergie acquise par des contacts avec le germe, mais tient à une action irritante locale du germe tué. L'homme normal et le lépreux paucibacillaire possèdent une forte aptitude réactionnelle vis-à-vis de cette substance, le lépreux grave a perdu cette réactivité. Quelles sont les causes qui peuvent entraîner cette perte, nous ne pourrions le dire actuellement : il semble que tout fléchissement important de la santé puisse déterminer ce fait. Nous avons été frappé en particulier de ce que, chez nos aliénés, il y a eu un assez fort o/o de réactions négatives ou faibles et, semble-t-il, particulièrement chez des sujets affaiblis et des malarisés. Notre série est cependant trop petite pour être très formelle à ce sujet.

BIBLIOGRAPHIE

1. DUBOIS et DEGOTTE. — *Bull. Soc. de Path. Exot.*, novembre 1934.
2. BARGEHR. — *Münchener Med. Woch.*, n° 2, janvier 1935.
3. ADANT. — *Ann. Soc. Belge Méd. Tropicale*, décembre 1932.
4. DUBOIS. — La lèpre au Népoko, *Mémoires Institut Royal Colonial Belge*, 1932.

Institut de Médecine Tropicale, Anvers.

LES RÉSULTATS DE VACCINATION DU LAPIN PAR L'ÉTHÉRO-VACCIN ANTIDYSENTÉRIQUE VIEILLI ET INSOLÉ

Par E. MANOUSSAKIS

Dans un travail antérieur (*C. R. Acad. des Sciences*, 17 janvier 1933) nous avons démontré qu'un éthéro-vaccin antidysentérique, rendu atoxique par conservation prolongée à la glacière et exposition aux rayons solaires, provoque, injecté au lapin, une immunité très forte et constante.

Il est intéressant de déterminer pendant combien de temps ces éthéro-vaccins insolés conservent leurs qualités immunisantes.

Des expériences suivantes faites sur des vaccins éprouvés comme bons vaccins et conservés depuis pour une nouvelle expertise, il résulte que ces vaccins conservent pendant très longtemps leurs pouvoirs immunigènes initiaux.

Vaccin expertisé	Son âge	Nombre d'animaux de l'expertise	Mode d'utilisation du vaccin expertisé	Résultats de l'épreuve de l'immunité chez les animaux de l'expérience faite le 22/10/34 par injection de 3 doses mortelles
Vaccin insolé à l'éther TAS 281.030, sér. M.	4 ans	6	6 cm ³ en 2 injections faites entre le 2/5/34 et 5/6/34.	Survivent.
Ethérovaccin insolé T 361.131	4 ans	4	6 cm ³ en 3 injections faites entre le 14/5/34 et 25/7/34.	Survivent.
Ethérovaccin insolé C $\frac{9.631}{14\ 631}$	35 mois	4	6 cm ³ en 3 injections faites entre le 14/5/34 et 25/6/34.	1 meurt avant l'épreuve. Les 3 éprouvés survivent.
Ethérovaccin insolé D $\frac{2.731}{9.731}$	35 mois	8	3 cm ³ en 3 injections faites entre le 28/5/34 et 5/7/34.	1 meurt. 7 survivent.

Un autre point qui mérite également d'être étudié, est la durée de l'immunité obtenue par injection de ces vaccins.

Nous avons déjà mentionné dans le travail précité que cette immunité était assez durable. En effet, sur trente-deux animaux

Nombre d'animaux vaccinés	Vaccin utilisé	Mode de vaccination	Résultat de l'épreuve faite le 28/12/32 par inject. 8 doses mortelles de B. vivants	Résultat de l'épreuve faite le 3/5-33 par inject. 8 doses mortelles de B. vivants
1	Ethérovac insolé D $\frac{2.731}{9.731}$	3 inj. soit 3 cm ³ de vac. faites du 19/5 au 7/7/ 32.	Survit	Meurt
1	» C $\frac{9.631}{14.631}$	»	»	Survit
1	» B $\frac{3.631}{12.631}$	»	»	»
3	» TAS 61.132	4 inj. soit 4 cm ³ de vac. du 10/4 au 26/6/32.	»	»
2	» »	3 inj. soit 3 cm ³ de vac. du 9/5 au 26/6/32.	»	»
3	» »	3 inj. soit 2 cm ³ de vac. du 9/5 au 26/6/32.	»	»
2	» »	» 17 cm ³ »	»	»
1	» $\frac{30.131}{20.332}$	3 inj. soit 0,7 cm ³ du 6/5 au 21/6/32.	»	»
2	» H ₂₀ $\frac{30.032}{20.333}$	4 inj. soit 1,8 cm ³ du 12/4 au 31/5/32.	»	»
1	» I.O $\frac{30.132}{20.333}$	4 inj. soit 1,2 cm ³ du 6/5 au 13/7/32.	»	»
1	» $\frac{30.132}{20.332}$	3 inj. soit 1,7 cm ³ du 6/5 au 21/6/32.	»	»
1	» H ₂₀₁₀ $\frac{30.132}{20.332}$	3 inj. soit 3 cm ³ du 30/5 au 13/7/32.	»	»
1	» »	1 inj. soit 1 cm ³ du 30/5 au 13/7/32.	»	»
1	» $\frac{30.132}{20.332}$	3 inj. soit 1,9 cm ³ du 30/5 au 13/7/32.	»	»
2	» »	2 inj. soit 0,7 cm ³ du 13/6 au 7/7/32.	»	»
1	» H _{20 F} $\frac{30.132}{23.332}$	2 inj. soit 4 cm ³ du 30/6 au 18/7/32.	»	»

vaccinés et éprouvés pour la première fois, six mois après leur dernière injection de vaccin, avec huit doses mortelles de bacilles vivants, deux seulement sont morts l'un cinq jours et l'autre dix-sept jours après, sans présenter de paralysie avant leur mort.

Cinq mois après cette première épreuve, nous injectons à vingt-quatre de ces animaux dix doses mortelles de bacilles dysentériques vivants : un seul meurt de quadriplégie, les autres supportent admirablement cette épreuve et ne font par la suite aucun trouble de la nutrition.

Cette expérience de contrôle est représentée dans le tableau qui précède.

Une objection peut être formulée contre ces expériences ; on aurait pu attribuer la longue durée de l'immunité des animaux, vaccinés en avril, mai et juin 1932 et éprouvés pour la deuxième fois en mai 1933, à l'injection vaccinale de rappel faite en décembre 1932, d'autant que cette réaction a été suscitée par une injection d'une dose élevée de bacilles vivants.

Les expériences que nous résumons dans le tableau prouvent cependant que la durée de l'immunité acquise par vaccination faite avec des vaccins antidysentériques vieilliss et insolés périodiquement est, indépendamment de toute injection vaccinale de rappel, très longue.

Nombre d'animaux vaccinés et ancienneté du vaccin	Vaccin employé	Mode et date de vaccination	Résultat de l'épreuve faite le 22/10/1934 par injections de 3 doses mortelles de B. vivants
8 lapins vaccinés depuis 27 mois	Ethérovaccin 30.132	3 injections faites du 30/5 au 13/7/1932.	Six survivent, deux meurent de paralysie.
5 lapins vaccinés depuis 1 an.	Ethérovaccins S 8.532 » S 10.732 » S 281.032 » S 71.132 » TAS7.132 221.232	1 seule injection de vaccin (3 cm ³) le 15/10/1933.	Trois survivent, deux meurent après l'épreuve.
8 lapins vaccinés depuis 7 mois.	Les mêmes vaccins que plus haut.	1 seule injection de 4 cm ³ faite le 28/3/1934.	Six survivent sans présenter de troubles ; deux font une paralysie curable.

L'INFLUENCE DU VIEILLISSEMENT SUR LE POUVOIR TOXIQUE ET IMMUNISANT D'UN VACCIN ANTIDYSENTÉRIQUE

Par E. MANOUSSAKIS

Dans une publication antérieure (1) nous avons démontré qu'un long séjour à la glacière d'un antigène dysentérique diminue son pouvoir toxique, sans compromettre son pouvoir antigène; il était tout indiqué de préciser quelle devait être la durée nécessaire de conservation à la glacière pour obtenir un vaccin complètement atoxique et voir également si le temps de conservation devait être plus ou moins long suivant la toxicité initiale des vaccins mis en étude.

Nous avons donc préparé une série de vaccins à toxicité variant de 27 L. m. n. à 200 L. m. n. par centimètre cube.

Voici les vaccins et leur toxicité notée en L. m. n. par centimètre cube.

Vaccins utilisés		Leur toxicité dosée dès leur préparation	
1) Ethérovaccin TAS	30.132	: 25 L. m. n.	par centimètre cube
2) »	S 71.132 bis	: 45	» »
3) »	S 281.032	: 60	» »
4) »	S 10.732	: 75	» »
5) »	S 71.132	: 80	» »
6) »	S 8.532	: 150	» »
7) »	S 8.532 bis	: 200	» »

Dès sa préparation chacun de ces vaccins est scellé en ampoule et conservé à la glacière.

Le 4 avril 1933, nous inoculons chaque vaccin à quatre animaux (même poids, même sexe) pour étudier sa toxicité résiduaire; les doses injectées ont été de 1 cm³, 2 cm³, 3 cm³ et 4 cm³, pour chaque lapin.

Les résultats sont consignés dans le tableau suivant :

(1) *Société de Biologie*, 2 juillet 1932. Voir aussi *Acad. des Sciences*, 17 janvier 1933 pour ce qui concerne nos résultats obtenus avec les vaccins vieillis et insolés.

TABLEAU I

Numéros des vaccins	Toxicité initiale exprimée en L. m. n. par cm ³	Séjour à la glacière jusqu'au 4 avril	Conduite des animaux inoculés le 4/4/1933			
			Lapin injecté avec 1 cm ³	Lapin injecté avec 2 cm ³	Lapin injecté avec 3 cm ³	Lapin injecté avec 4 cm ³
Elhérovaccin TAS 30.132 . . .	25 L. m. n.	14 mois	survit	survit	survit	survit
» S 8.532 . . .	150 L. m. n.	10 mois	survit	paralysie curable	meurt	meurt
» S 8.532 bis . . .	200 L. m. n.	10 mois	meurt	paralysie curable	meurt	meurt
» S 10.732 . . .	75 L. m. n.	8 mois	meurt (1)	survit (1)	survit (1)	paralysie curable
» S 281 032 . . .	60 L. m. n.	5 mois	meurt	meurt	meurt	meurt
» S 71.132 . . .	80 L. m. n.	5 mois	survit	meurt	paralysie curable	meurt
» S 71.132 bis . . .	40 L. m. n.	5 mois	survit	survit	paralysie curable	paralysie curable arthropathies mutilations spontanées

(1) La survie de ces animaux semble paradoxale puisque les lapins injectés avec une dose moins forte du même vaccin sont morts ; il est probable que certains lapins ont pour la toxine dysentérique une sensibilité exceptionnelle.

Il ressort de ces résultats que nos vaccins avaient encore une toxicité résiduelle très forte, sauf le premier à toxicité initiale faible.

Il est à noter que le pouvoir immunisant des vaccins vieillit à la glacière se conserve bien.

Des 16 lapins qui ont, en effet, survécu à l'injection vaccinale du 4 avril, 13 ont bien supporté deux doses mortelles de bacilles de Shiga vivants, injectés 40 jours après leur unique injection vaccinale; les autres sont morts de paralysie, soit un pourcentage d'immunité de 81 o/o.

Le 15 octobre j'ai répété l'expérience du 4 avril avec les mêmes vaccins et dans les mêmes conditions. Voici les résultats que j'ai obtenus :

TABLEAU II

Numéros des vaccins	Toxicité initiale exprimée en L. m. n. par cm ³	Séjour à la glacière jusqu'au 15 octobre	Conduite des animaux inoculés le 15/10/33			
			Lapin injecté avec 1 cm ³	Lapin injecté avec 2 cm ³	Lapin injecté avec 3 cm ³	Lapin injecté avec 4 cm ³
Ethérovaccin TAS 30.132 . . .	25 L. m. n.	20 mois	survit	survit	survit	survit
» S. 8.532 . . .	150 L. m. n.	17 mois	survit	survit	survit	survit
» S. 8.532 bis . . .	200 L. m. n.	17 mois	survit	meurt	survit	survit
» S. 10.732 . . .	75 L. m. n.	15 mois	survit	survit	survit	survit
» S. 281.032 . . .	60 L. m. n.	12 mois	survit	paralys. curable extenseurs pied droit	—	survit
» S. 71.132 . . .	80 L. m. n.	11 mois	survit	survit	survit	survit
» S. 71.132 bis . . .	40 L. m. n.	11 mois	survit	survit	paralysie extenseurs doigts	meurt

Le 15 décembre, j'ai inoculé aux lapins qui ont survécu quatre doses mortelles de bacilles dysentériques vivants pour éprouver leur immunité. L'épreuve a démontré que 85 o/o de ces animaux avaient acquis l'immunité.

Le 28 mars, je procède à un dernier contrôle de la toxicité des vaccins; les résultats de cette expérience sont résumés dans le tableau n° III.

TABLEAU III

Numéros des vaccins	Toxicité initiale exprimée en L. m. n. par cm ³	Séjour à la glacière jusqu'au 28/4/1934	Conduite des animaux inoculés le 28/4/1934			
			Lapin injecté avec 1 cm ³	Lapin injecté avec 2 cm ³	Lapin injecté avec 3 cm ³	Lapin injecté avec 4 cm ³
Ethérovaccin TAS 30.132 . . .	25 L. m. n.	26 mois	—	—	survit	survit
» S 8.532 . . .	150 L. m. n.	21 mois	—	—	survit	survit
» S 8.532 bis . . .	200 L. m. n.	21 mois	survit	survit	survit	survit
» S 10.732 . . .	75 L. m. n.	19 mois	—	—	survit (1)	survit
» S 281.032 . . .	60 L. m. n.	17 mois	—	—	survit	survit
» S 71.132 . . .	80 L. m. n.	16 mois	—	survit	survit	paralysie curable (2)
» S 71.132 bis . . .	40 L. m. n.	16 mois	—	survit	survit	paralysie partielle du rabble

(1) Cet animal avait eu longtemps de la diarrhée; il guérit mais resta maigre et, un mois après l'inoculation du vaccin, il présenta des troubles trophiques de la peau.

(2) Cet animal présenta de la paralysie des extenseurs des doigts et de la patte droite, dont il guérit en 12 jours, mais présenta par la suite de l'ostéo-arthrite déformante du genou et de la patte avec des maux perforants.

Pour contrôler plus sévèrement la toxicité de ces vaccins et leur pouvoir immunisant, nous avons eu recours à une dernière expérience le 8 mai 1934, faite sur des animaux très jeunes.

Chacun des vaccins à l'étude est effectivement injecté à la dose de 0,5 cm³ à 4 lapins très jeunes et de poids variant de 300 à 910 gr. Ces petits lapins sont élevés dans les mêmes conditions que les lapins témoins du même âge et du même poids et de plus nés de la même mère. Le poids de tous les animaux ainsi que leur développement est suivi comparativement. Les injections vaccinales ont été faites aux animaux de l'expérience le 23 mai et le 25 juin 1934.

Le contrôle de l'immunité obtenue a été fait le 22 octobre 1934 soit 4 mois après la dernière vaccination par injection de 3 doses mortelles de bacilles vivants.

Les effets de ces vaccinations sur le développement des animaux et le résultat de l'immunité obtenue sont résumés dans le tableau ci-après :

N° de l'animal	Vaccin utilisé	Poids du lapin le 8 mai 1 ^{re} vaccin.	Poids du lapin le 23 mai 2 ^e vaccin.	Poids le 25 juin dernière injection vaccinale	Poids et résultat de l'épreuve le 28 octobre 1934
1	Ethérovaccin : TAS 30.132.	530	790	1.310	1.850 meurt
2	»	505	800	meurt entre 23 mai et 25 juin	
3	»	450	745	1.260	1.720 survit
4	»	380	460	840	1.130 meurt
5	S 8.532.	910	1.120	1.560	2.040 survit
6	»	850	1 040	1.370	1.800 »
7	»	900	1 085	1 350	1.800 »
8	»	620	770	1 200	1.770 »
9	S 8 532 bis.	870	955	1 460	2 140 »
10	»	700	1 440	1.490	1.870 »
11	»	380	510	1 080	1.670 »
12	S 10.732.	500	660	1.040	1.500 meurt
13	»	410	765	1.200	1 750 survit
14	»	390	670	1.080	1 650 meurt
15	»	320	575	1.050	1.550 »
16	S 281.032.	890	1.185	1.630	1.900 survit
17	»	420	730	1 250	1.700 »
18	»	410	760	1.150	1.650 »
19	S 71 132.	600	800	1 350	1.830 »
20	»	470	770	1.130	1.670 meurt
21	»	460	550	1 100	1.150 survit après paralysie
22	»	410	700	1.200	1.800 survit
23	S 71.132 bis.	800	845	1.510	1.850 »
24	»	800	960	1 330	1.250 meurt
25	»	570	660	1.190	1.750 survit

Résultats :

Mortalité par vaccin	4 o/o
Lapins immunisés	68 o/o
Lapins non immunisés	28 o/o

L'innocuité complète des vaccins se démontre par la minime mortalité par vaccin et l'absence de troubles trophiques sur les animaux vaccinés.

Le pourcentage de 68 o/o obtenu dans cette expérience est un peu inférieur à ceux obtenus dans d'autres séries portant sur des animaux adultes. Nous croyons attribuer cette différence à l'âge des animaux, le tout jeune âge étant, semble-t-il, moins favorable aux vaccinations préventives. Peut-être avons-nous aussi injecté des doses un peu fortes de vaccin pour de si petits lapins.

Les faits qui se dégagent de toutes ces expériences peuvent se résumer comme il suit :

Un vaccin antidyentérique (corps microbiens et toxine tués par l'éther et scellés en ampoules) dont le L. m. n. à la préparation est supérieur au 1/25^e du centimètre cube demande au moins 14 mois pour perdre sa toxicité. Des vaccins plus riches en toxine (25 à 200 L. m. n. par centimètre cube) doivent être conservés au moins 2 ans à la glacière (6° à 8°) pour devenir atoxiques.

Certains de ces vaccins, après un séjour à la glacière dépassant le quinzième mois, ne donnent pas de troubles paralytiques immédiats aux animaux d'expériences, mais provoquent néanmoins des troubles trophoneurotiques graves et tardifs; il faut donc prolonger l'observation des animaux au moins 1 à 2 mois avant de conclure à l'atoxicité d'un vaccin.

Les vaccins rendus atoxiques par la conservation prolongée à basse température ne perdent pas leur pouvoir de provoquer l'immunité aux animaux de Laboratoire.

Les vaccins vieillis ont cependant un grand inconvénient, c'est qu'ils ne peuvent être utilisés que sur place; le transport à distance et l'agitation leur font récupérer une toxicité qui les rend nocifs et altère leur pouvoir immunisant.

C'est ainsi qu'un des vaccins (S 8.532) qui ont servi aux expériences précipitées, transporté en novembre 1934 par chemin de fer en ampoules scellées à une distance de 400 km. et contrôlé 6 mois après ce transport sur 10 animaux adultes, détermine la mort de l'animal à la dose de 2 cm³ par quadriplégie.

Un nouveau contrôle fait 11 et 15 mois après sur 7 lapins le démontre encore toxique.

Le même vaccin soumis alors à l'insolation perd sa toxicité à

nouveau et immunise fortement les 10 animaux de l'expérience (mortalité par vaccin 20 0/0), immunité chez tous les survivants, le contrôle de l'immunité acquise étant fait par 16 doses mortelles de B. dysentériques vivants injectés 30 jours après la deuxième injection vaccinnante.

AFFECTIONS ICTÉRIGÈNES SUSPECTES ET ÉPREUVES DE SÉRO-PROTECTION DE MAX-THEILER

Par G. SALEUN et J. CECCALDI

Les affections fébriles avec ictère sont relativement fréquentes en Afrique Equatoriale Française ; la similitude des symptômes, caractérisant ces affections, d'avec ceux du typhus amaril est parfois si étroite qu'il est bien difficile de les différencier cliniquement.

En 1923, BLANCHARD, LAIGRET et LEFROU ont observé à Brazzaville, un syndrome ictérigène à allure épidémique dont les signes cliniques : neuroméningés, hépatiques, hémorragiques (épistaxis, gingivorragies, *vomito negro*), rénaux (albumine urinaire en plus ou moins grande quantité), auraient pu faire songer à la fièvre jaune, s'ils n'avaient mis en évidence l'agent spécifique ; un spirochète dont le caractère particulier était la transmission au cobaye par la punaise.

En 1927, deux décès parurent suspects de fièvre jaune à Port-Gentil et dans cette même localité, en mai 1933, trois cas probables, diagnostic porté *a posteriori* ; le sérum de la personne guérie ayant montré un pouvoir protecteur à la suite d'une épreuve de séro-protection de MAX THEILER ; le Médecin Général BOYÉ concluait à l'existence dans cette ville côtière d'un foyer de typhus amaril.

A Pointe Noire, le 7 mars 1935, un indigène meurt d'une affection ayant évolué en 3 jours, dont les principaux symptômes étaient : vomissements noirs, rachialgie, ictère, oligurie, température 36°7. *Pas d'albumine dans les urines post mortem*. L'étiquette de fièvre jaune probable est portée après examen anatomo-pathologique du foie par BABLET : examen qui révèle des lésions du type amaril. Ce cas est resté isolé.

Depuis l'enquête de la mission ROCKFELLER sur l'étude des régions endémiques, a classé la Colonie dans la catégorie des zones dites « silencieuses ».

Tenant compte des faits signalés ci-dessus ; nous croyons intéressant de relater les observations de quelques cas de syndrômes

ictérigènes suspects constatés, ayant fait l'objet d'une enquête, suivie d'une étude expérimentale tant du point de vue des spirochètes que de la fièvre jaune.

OBSERVATION I. — En juin 1935, un tirailleur faisant partie de la « relève », présente le lendemain de son arrivée à Brazzaville, de la fièvre, céphalée intense et rachialgie, ictère, vomissements, o g. 80 d'albumine dans les urines. Les symptômes s'aggravent rapidement, coma et mort 36 heures après son entrée à l'hôpital.

Les seuls signes caractéristiques constatés à l'autopsie sont : une teinte jaune des organes ; un foie volumineux de couleur muscade, la présence d'un liquide noir dans la cavité stomacale, sans lésion de la muqueuse, *une faible quantité d'albumine dans les urines post mortem*.

L'absence de ce symptôme capital de la fièvre jaune nous oriente vers le diagnostic possible de spirochètose ; nous procédons à des inoculations d'émulsions de foie, reins, surrénales, sang total et urines à différents cobayes.

L'observation suivie de ces animaux ne nous a pas permis de mettre en évidence de spirochètes ; leurs courbes thermiques étaient superposables à celles des témoins.

Un fragment de foie examiné par BABLET a révélé des lésions du « type amaril ».

Nous avons recherché les contacts immédiats de ce tirailleur.

Les sérums de neuf d'entre eux furent éprouvés vis-à-vis du virus amaril neurotrope. Dans huit cas, l'épreuve de séro-protection de MAX THEILER pratiquée au 1/1.000^e et au 1/10.000^e s'est montrée négative. Un sérum était protecteur aux dilutions précitées (l'épreuve a été faite à deux reprises, toutes les souris ont survécu).

Nous n'avons pas relevé d'affection particulière dans le passé pathologique de ces hommes qui tous étaient originaires de la région du Charibangoran (Fort-Archambault), là où la Mission ROCKFELLER a trouvé un pourcentage de tests positifs de 16 0/0 ; nous présumons que le tirailleur, à qui appartenait le sérum protecteur, avait acquis ses propriétés au cours d'une affection contractée bien avant son arrivée à Brazzaville.

Ces indigènes, au cours du déplacement Fort-Archambault-Brazzaville, se sont trouvés dans les mêmes conditions d'existence ; ils furent logés dans le même bâtiment au camp, à une époque où la poussée stégomyenne est au maximum ; l'affection amirillique n'ayant pas été soupçonnée au début, il apparaît que toutes les circonstances favorables à la propagation du virus fussent réunies. Ce cas fut cependant le seul observé.

OBSERVATION II. — Le 1^{er} septembre 1935, le médecin du Département Sanitaire du Niari-Ogooué (région située entre Pointe Noire et Brazzaville) signalait par télégramme « un cas indubitable de fièvre jaune ». Le médecin Général CARMOUZE a bien voulu nous confier l'enquête sur place.

Il s'agit du nommé N..., infirmier à Sibiti. L'affection a débuté brusquement le 27 août : frissons, céphalée intense, coup de barre, épigastralgie, vomissements, présence d'albumine dans les urines. Les vomissements d'abord bilieux sont devenus « noirs comme du charbon » le 29. Le 30, prostration marquée, ictère dont la teinte va en s'accroissant, oligurie.

Le 4 septembre, mêmes symptômes un peu moins accusés cependant. Pas de parasites à l'examen des lames de sang.

Cliniquement et malgré le symptôme : albumine en faible quantité (0 g. 10), le cas pouvait être considéré comme suspect.

Nous pratiquons des inoculations à plusieurs cobayes et souris (voies sous-cutanée, intrapéritonéale, intracérébrale) avec : le liquide céphalo-rachidien, le sérum, le sang total, les urines. Toutes ces inoculations sont restées négatives malgré une observation très suivie des animaux en expérience et des examens répétés à l'ultra-microscope.

Avec le sérum du malade prélevé au septième jour, en pleine évolution, nous avons pratiqué l'épreuve de MAX THEILER qui fut négative.

Par la suite, N... a guéri et nous avons pu l'observer pendant 3 mois ; sa convalescence fut pénible, l'amaigrissement était de 12 kg. et il éprouvait une asthénie profonde. Nous avons pu renouveler à deux reprises, au cours de la convalescence, l'épreuve de séro-protection vis-à-vis du virus amaril neurotrope ; le sérum ne s'est jamais révélé protecteur.

Ce déplacement nous a permis d'effectuer une enquête dans la localité et de recueillir les renseignements suivants :

Le commerçant indigène B... est malade le 5 mai 1935, les symptômes marquants sont : rachialgie intense, ictère, vomissements bilieux, 7 g. d'albumine dans les urines le 6 mai, quantité qui persiste deux jours, puis décroît progressivement jusqu'au 15 mai. Sa fillette âgée de 8 ans 1/2 présente le 30 mai, de l'ictère, des vomissements bilieux, des douleurs lombaires et un *taux d'albumine urinaire* de 1 g. 50.

L'une des femmes de B... est traitée le 20 juillet pour fièvre ayant durée 7 jours mais sans ictère, ni albumine.

Enfin un caporal infirmier qui avait soigné les malades à leur domicile éprouve le 23 août, une céphalée violente, température à 40° pendant quatre jours, suivie d'une journée d'apyrexie et d'une nouvelle poussée thermique de 3 jours, vomissements mais pas d'ictère, ni d'albumine.

Ce dernier cas nous ramène à N... Sont-ce des coïncidences ?

Comme tous ces indigènes avaient eu des rapports étroits entre eux, nous les avons considérés comme les maillons d'une même chaîne. Ajoutons que tous ces malades ont guéri et que durant cette période il n'y eut pas de décès suspects.

Ces renseignements acquis et étant donné le diagnostic soupçonné, nous avons effectué des prélèvements de sang : tout d'abord dans l'entourage immédiat du malade actuel (sa femme et ses boys), aux anciens malades guéris, puis à titre de sondage dans la population indigène de Sibiti (enfants et adultes) ; enfin dans un petit village où il nous fut signalé qu'un décès suspect était survenu deux mois auparavant à la suite d'une affection à évolution rapide avec vomissements noirs.

En tout, 37 sérums furent prélevés, éprouvés vis-à-vis du virus amaril souris. Tant chez l'enfant que chez l'adulte, parmi les malades anciens ou dans la population en général, nous n'avons pas trouvé un seul sérum protecteur. L'épreuve fut pratiquée pour chaque sérum selon le procédé de MAX THEILER aux dilutions de 1/1.000^e et de 1/10.000^e. Nous pouvons donc écarter de façon certaine le diagnostic présumé de fièvre jaune ; il nous est également possible d'affirmer que jusqu'à présent, cette région est totalement indemne d'amarilisme. Nos résultats ne font d'ailleurs que confirmer ceux obtenus par la Mission ROCKFELLER qui en 1933 a examiné 25 sérums de Sibiti tous négatifs.

OBSERVATION III. — Un autre cas de syndrome ictérigène grave suspect fut observé en octobre 1935. Le nommé B... entre à l'hôpital le 8, présentant un ictère très prononcé, état comateux, anurie, décès le même jour.

Sa femme déclare que l'affection a débuté brutalement le 5 octobre; B... se plaignit d'un coup de barre lombaire, céphalées frontale et occipitale très violentes, fièvre, douleurs rétro-sternales et épigastriques, vomissements. Le 6, le malade est prostré, l'ictère apparaît, les symptômes s'aggravent rapidement.

L'autopsie révèle : une coloration jaune des muqueuses et organes ; le foie est volumineux avec îlots de dégénérescence, il crie à la coupe ; la paroi de la vésicule biliaire est épaissie, la rate légèrement hypertrophiée, reins normaux, surrénales congestionnées. La vessie contient une urine claire non pigmentée, *présence d'albumine* (0 g. 10 par litre). L'estomac contient environ un litre de liquide noir (*vomito-negro typique*), la muqueuse est intacte.

Des inoculations sont pratiquées aux animaux (cobayes et souris) avec les urines totales et le culot, le liquide céphalo-rachidien, le sang et des émulsions d'organes (foie, rein, surrénale, myocarde). L'observation des courbes de température de ces animaux, les examens répétés à l'ultramicroscope ont toujours été négatifs.

L'examen anatomo-pathologique du foie révèle « une dissociation accusée des travées avec dégénérescence graisseuse ; un processus sclérogène et cirrhogène dû à une infection ou intoxication chronique » (BABLET).

Cet indigène, pêcheur de profession, exerçait son métier depuis deux mois dans une île proche de Brazzaville. Il y vivait en compagnie de neuf autres personnes dont sa femme et son frère ; tous habitaient dans de petites cases délabrées au bord du fleuve et menaient une vie commune.

Ces neuf contacts furent placés en observation, isolés et surveillés pendant dix jours : l'un d'entre eux fit une poussée thermique vespérale à 38°-38°5 pendant une semaine accompagnée de myalgies et de céphalée frontale ; les divers examens pratiqués ne permirent pas d'en déceler la cause, en particulier la recherche des spirochètes dans le sang et dans l'urine, durant un mois, fut toujours négative.

Le sérum de ces neuf indigènes fut éprouvé vis-à-vis du virus amaril neurotrope, aucun ne s'est révélé protecteur ; tous les animaux en expérience ont succombé dans les délais normaux (6, 7 et 8 jours) après une phase paralytique nette.

Discussion.

De l'exposé de ces observations, nous retenons les faits suivants : nous sommes en présence d'états pathologiques dont les symptômes principaux sont identiques, à savoir : fièvre, céphalée intense, rachialgie, ictère, vomissements noirs, *présence d'albumine* dans les urines.

Cet ensemble pourrait correspondre à une entité morbide et permettre de poser un diagnostic certain s'il n'existait, dans nos colonies africaines, des affections présentant de nombreux points communs, quoique à étiologie différente.

Dans les cas qui nous occupent, nous avons surtout pensé aux spirochétoses (ictéro-hémorragique, ictérigène de BLANCHARD) et à la fièvre jaune, affection qu'il est indispensable de dépister précocement et de rechercher systématiquement depuis les résultats de l'enquête sur les tests de séro-protection en Afrique Équatoriale Française.

Or, en aucun cas, malgré les examens répétés, les inoculations de divers produits aux souris et aux cobayes, l'observation minutieuse et prolongée de ces animaux, nous n'avons pu mettre en évidence le leptospire. En dehors de la clinique et de l'étude expérimentale, nous avons également pratiqué des séro-agglutinations avec une souche de spirochètes (souche VERDUN provenant du laboratoire PETTIT) que nous a confié le docteur STEFANOPOULO.

Les résultats globaux sont condensés dans le tableau suivant :

Sérums examinés	Agglutinations positives			Agglutinations négatives
	1/10	1/100	1/1000	
9 contacts de l'observation I . . .	0	2	0	7
5 malades de l'observation II . . .	0	0	0	5
32 sérums d'indigènes	4	2	1	25
9 contacts de l'observation III . . .	1	0	0	8
Total	5	4	1	45

Mais, ces quelques agglutinations positives ne sont nullement probantes et peut-être n'avons nous à faire qu'à des para-agglutinations?

La spirochétose ictérigène existe sans contredit; en 1923 BLANCHARD, LAIGRET et LEFROU transmettent cette affection au cobaye en partant de l'individu malade et prouvent que la punaise en est le réservoir de virus. Malheureusement ces auteurs n'ont pas réussi à conserver le virus, et depuis cette époque les recherches sur l'homme, les rats, les punaises n'ont pas permis l'isolement de cette souche locale de spirochète dont la culture et l'entretien au laboratoire auraient contribué efficacement à l'étude de ces syndromes ictérigènes.

Le tableau clinique des cas signalés devait aussi orienter le diagnostic vers la fièvre jaune et le médecin n'hésita pas à le porter pour l'observation II.

Si le symptôme albumine, classique, pathognomonique, manque dans les observations précitées, on doit retenir que l'étiquette de typhus amaril a été portée une première fois chez un malade décédé

à Pointe Noire en Mars 1935, *malgré l'absence totale d'albumine urinaire* (*Bulletin de l'Office international d'hygiène publique* : avril 1935); une autre fois pour le tirailleur de l'observation I *malgré le faible taux de cette albumine* (0 g., 80). Ces deux cas ont été classés sur la constatation des lésions anatomo-pathologiques du foie.

L'affection amarile pouvait d'autant mieux être soupçonnée, dans le cas de l'observation II, que l'enquête avait révélé chez un malade précédent un taux de 7 gr. d'albumine dans les urines. Pour le décédé de l'observation III, les symptômes cliniques et les constatations d'autopsie révélaient des lésions suspectes.

L'absence totale du facteur épidémique cadre mal avec le diagnostic certain de fièvre jaune; de plus l'épreuve des séro-protections nous a permis de constater que nous étions dans des conditions très favorables à l'extension de cette maladie infectieuse. En ce qui concerne l'observation II, cette réaction a infirmé d'une façon absolue, le diagnostic porté par la clinique. Pour l'observation III, l'examen anatomo-pathologique du foie, les épreuves de séro-protection négatives des contacts, ôtent également le doute.

Le cas du tirailleur est plus précieux. Il est difficile d'admettre, lorsqu'il s'agit du virus amaril, qu'un seul cas ait pu se produire dans un groupe d'individus sans hygiène, ayant mené une vie commune, dans des conditions éminemment favorables à l'éclosion d'un foyer épidémique, d'autant plus que les épreuves de Max Theiler pratiquées chez les contacts (1 positif sur 9) ont prouvé que l'entourage était suffisamment apte à la contamination.

D'autre part, l'évolution rapide de l'affection, le caractère de gravité maximum revêtu d'emblée, les symptômes constatés, s'opposent à l'hypothèse d'un virus atténué. L'absence d'isolement du virus en cause laisse persister le doute.

CONCLUSION

Les faits et l'expérimentation que nous venons de rapporter, ne nous permettent pas de conclure définitivement. Nous avons tenu cependant à les soumettre, comme contribution possible à l'étude d'affection à étiologie encore mal définie.

N'existe-t-il pas en effet, dans nos régions équatoriales, une maladie due à un virus provoquant chez l'homme des symptômes cliniques et des lésions organiques dont le tableau se rapproche des spirochètoses et de la fièvre jaune? (Etats pathologiques qui ne provoquent pas la production de substances protectrices vis-à-vis du virus amaril neurotrope chez les individus atteints) ou s'agirait-il tout simplement d'une spirochètose dont l'agent pathogène n'est décelable que dans des conditions particulières?

Il est prouvé par les épreuves de séro-protection que le virus amaril a existé en Afrique Equatoriale Française; alors que tous les médecins s'efforcent de dépister la fièvre jaune sous sa forme classique ou sous sa forme atténuée, il nous paraît intéressant de leur signaler les difficultés auxquelles on se heurte lorsqu'il s'agit de préciser le diagnostic de cette affection capitale.

Institut Pasteur de Brazzaville.

INDIVIDUALITÉ STRICTE DES SOUCHES MAROCAINES DU SPIROCHÈTE HISPANO-AFRICAIN

Par M. BALTAZARD

CH. NICOLLE et CH. ANDERSON ont montré les premiers, par l'épreuve des immunités croisées et du pouvoir lytique des sérums, l'étroite spécificité immunologique de chaque souche de récurrente hispano-africaine. Sur le très grand nombre de souches qu'ils ont étudié (plus de 20 à notre connaissance), sur une durée de plusieurs années, aucune n'a jamais montré la moindre similitude avec les autres au point de vue immunologique.

A. SERGENT a publié récemment l'étude de trois souches de spirochètose hispano-africaine, isolées par lui en Algérie. Deux de ces souches, l'une isolée du sang d'un malade, l'autre de *Rhipicéphales* prélevés sur le chien de ce malade, donnent l'une contre l'autre une immunité rigoureuse. On peut penser, et l'auteur conclut, qu'il s'agit d'une seule et même souche, isolée d'une part de l'arthropode et, d'autre part, de l'homme.

La troisième souche, isolée deux ans plus tard du sang d'un malade en un lieu différent de la précédente, présente vis-à-vis de celle-ci, d'après l'auteur, un caractère d'immunité relative (la souche la plus récente prémunisant contre la plus ancienne et non réciproquement).

A. SERGENT en conclut que cette souche « appartient à la même espèce que la première, mais est plus virulente ».

Les travaux de l'Ecole de Tunis, poursuivis avec une grande rigueur, ont toujours comporté l'épreuve de l'inoculation croisée, dite bilatérale (une première souche contre une deuxième et la deuxième contre la première), jamais les auteurs n'ont constaté de fait semblable.

Nous mêmes, au cours d'une étude que nous poursuivons depuis deux ans, sur ce caractère individuel de chaque souche, avons eu

l'occasion d'isoler et de croiser entre elles de nombreuses souches d'origine variée :

Sept souches de rats sauvages capturés à Casablanca : Récurentes rat :

RR 3

RR 7

RR 8

RR 9

RR 10

RR 11

RR 47

Deux souches isolées d'*Ornithodores*, recueillis, les uns dans la banlieue casablancaise, les autres dans le Moyen-Atlas : Récurentes ornithodore : Récurentes homme :

ROC

ROA

Trois souches isolées de l'homme, toutes trois à Casablanca, dans des quartiers différents :

RHC

RHS

RHU

L'épreuve de prémunition croisée bilatérale (une première souche contre une deuxième et la deuxième contre la première) n'a pu être pratiquée entre toutes ces souches, isolées à des époques différentes et dont la conservation aux animaux eût créé un risque inévitable d'intercontamination.

Cependant un grand nombre de réinoculations ont été effectuées dont le détail suit.

Les cobayes que l'on veut préparer pour l'épreuve de la prémunition sont inoculés sous la peau avec une forte quantité (0 cm³ 5 à 1 cm³) d'un sang très riche en spirochètes. Comme l'avait signalé CH. NICOLLE, ce type d'inoculation leur donne une maladie très forte (avec température élevée et présence dans le sang de spirochètes nombreux), mais de courte durée (jamais de spirochètes dans le sang au delà du 25^e jour), longue persistance du spirochète dans le cerveau et forte immunité. Les réinoculations sont faites à partir du 30^e jour après la guérison, soit 60 jours environ après l'inoculation infectante. Dans ces conditions, la prémunition, quand elle existe, est stricte et il n'y a jamais ni apparition de spirochètes dans le sang, ni élévation thermique.

TABLEAU DES RÉINOCULATIONS

ROC	réinoculé avec	ROC	: Immunité (61 cobayes, 4 rats)
»	»	ROA	: Infection (4 cobayes)
»	»	RHC	: Infection (6 cobayes, 12 rats)
»	»	RHS	: Infection (2 cobayes)
»	»	RHU	: Infection (4 cobayes)
»	»	RR3	: Infection (2 cobayes)
»	»	RR7	: Infection (2 cobayes)
»	»	RR8	: Infection (2 cobayes)
»	»	RR9	: Infection (2 cobayes)
»	»	RR10	: Infection (12 cobayes, 6 rats)
»	»	RR11	: Infection (2 cobayes)
»	»	RR47	: Infection (4 cobayes)
ROA	réinoculé avec	ROA	: Immunité (6 cobayes)
»	»	ROC	: Infection (2 cobayes)
»	»	RHC	: Infection (2 cobayes)
»	»	RR8	: Infection (2 cobayes)
»	»	RR10	: Infection (2 cobayes)
RHC	réinoculé avec	RHC	: Immunité (29 cobayes, 1 rat).
»	»	ROC	: Infection (7 cobayes, 8 rats).
»	»	ROA	: Infection (2 cobayes)
»	»	RHS	: Infection (2 cobayes)
»	»	RHU	: Infection (1 cobaye)
»	»	RR8	: Infection (2 cobayes)
»	»	RR9	: Infection (2 cobayes)
»	»	RR10	: Infection (2 cobayes)
RHS	réinoculé avec	RHS	: Immunité (2 cobayes)
»	»	ROC	: Infection (2 cobayes)
»	»	RHC	: Infection (2 cobayes)
»	»	RHU	: Infection (2 cobayes)
»	»	RR10	: Infection (2 cobayes)
RHU	réinoculé avec	RHU	: Immunité (4 cobayes)
»	»	ROC	: Infection (2 cobayes)
»	»	RHC	: Infection (2 cobayes)
»	»	RHS	: Infection (2 cobayes)
»	»	RR10	: Infection (1 cobaye)
RR3	réinoculé avec	RR3	: Immunité (1 cobaye)
»	»	ROC	: Infection (1 cobaye)
»	»	RHC	: Infection (2 cobayes)
»	»	RR7	: Infection (2 cobayes)
»	»	RR8	: Infection (2 cobayes)
»	»	RR9	: Infection (2 cobayes)
RR7	réinoculé avec	RR7	: Immunité (1 cobaye)
»	»	ROC	: Infection (2 cobayes)
»	»	RHC	: Infection (1 cobaye)
»	»	RR3	: Infection (2 cobayes)
»	»	RR8	: Infection (2 cobayes)
»	»	RR9	: Infection (2 cobayes)

RR8	réinoculé avec	RR8 : Immunité (2 cobayes)
»	»	ROC : Infection (1 cobaye)
»	»	RHC : Infection (2 cobayes)
»	»	RR3 : Infection (2 cobayes)
»	»	RR7 : Infection (2 cobayes)
»	»	RR9 : Infection (2 cobayes)
RR9	réinoculé avec	RR9 : Immunité (2 cobayes)
»	»	ROC : Infection (1 cobaye)
»	»	RHC : Infection (1 cobaye)
»	»	RR3 : Infection (2 cobayes)
»	»	RR7 : Infection (2 cobayes)
»	»	RR8 : Infection (2 cobayes)
RR10	réinoculé avec	RR10 : Immunité (53 cobayes, 12 rats)
»	»	ROC : Infection (11 cobayes, 3 rats)
»	»	ROA : Infection (1 cobaye)
»	»	RHC : Infection (8 cobayes, 4 rats)
»	»	RHS : Infection (2 cobayes)
»	»	RHU : Infection (2 cobayes)
»	»	RR11 : Infection (1 cobaye)
RR11	réinoculé avec	RR11 : Immunité (1 cobaye)
»	»	ROC : Infection (1 cobaye)
»	»	RHC : Infection (1 cobaye)
»	»	RR10 : Infection (2 cobayes)
RR47	réinoculé avec	RR47 : Immunité (1 cobaye)
»	»	ROC : Infection (2 cobayes)
»	»	RHC : Infection (1 cobaye)

L'épreuve de la prémunition croisée bilatérale a donc été faite entre les souches suivantes :

ROC	et RR10	: 23 cobayes, 9 rats
ROC	et RHC	: 13 cobayes, 20 rats
ROC	et RR3	: 3 cobayes
ROC	et RR9	: 3 cobayes
ROA	et ROC	: 6 cobayes
ROA	et RHC	: 4 cobayes
ROA	et RR10	: 3 cobayes
RHC	et RHS	: 4 cobayes
RHC	et RR8	: 4 cobayes
RHC	et RR9	: 3 cobayes
RHC	et RR47	: 3 cobayes
RHS	et ROC	: 4 cobayes
RHS	et RHU	: 4 cobayes
RHS	et RR10	: 4 cobayes
RHU	et RHC	: 3 cobayes
RHU	et RR10	: 3 cobayes
RHU	et ROC	: 6 cobayes
RR3	et RR7	: 4 cobayes
RR3	et RR8	: 4 cobayes
RR3	et RR9	: 4 cobayes

RR ₇ et ROC	: 4 cobayes
RR ₇ et RR ₈	: 4 cobayes
RR ₇ et RR ₉	: 4 cobayes
RR ₈ et RR ₉	: 4 cobayes
RR ₈ et ROC	: 3 cobayes
RR ₁₀ et RR ₁₁	: 3 cobayes
RR ₁₀ et ROC	: 23 cobayes, 9 rats
RR ₁₀ et RHC	: 10 cobayes, 4 rats
RR ₁₁ et ROC	: 3 cobayes
RR ₄₇ et ROC	: 6 cobayes

Le travail d'identification et d'individualisation de ces souches multiples, que nous rapportons ici, a été fait pour déterminer les conditions de mutation possible des caractères antigéniques de ces souches chez le vertébré et l'invertébré.

De même que CH. NICOLLE et ses collaborateurs en Tunisie, jamais nous n'avons trouvé deux souches antigéniquement semblables, jamais non plus nous n'avons rencontré au Maroc le phénomène rapporté par A. SERGENT en Algérie.

Institut Pasteur du Maroc.

SUR LA TRANSMISSION DE TROIS SOUCHES

DE *BARTONELLA MURIS*

OBTENUES PAR SPLÉNECTOMIE DE LA SOURIS BLANCHE

Par C. DURIEUX

Nous avons étudié, en 1934, les effets de la splénectomie sur les souris blanches de notre élevage; ces animaux, nés sur place, sont issus de quelques reproducteurs reçus de Paris au début de 1933. Sur 50 animaux splénectomisés, nous avons vu apparaître *Bartonella muris* six fois, soit une proportion de 12 o/o. Dans trois cas, la transmission n'a pas été tentée; dans les trois autres cas, elle a été obtenue très facilement en injectant le sang des souris splénectomisées à des souris neuves intactes. Les passages suivants ont pu également être effectués aisément, sans intervention de la splénectomie. La souche I nous a permis de faire 4 passages; la souche II a été transmise une fois; la souche III a servi à pratiquer 5 passages sur souris blanche et 7 passages sur souris grises. Pour les trois souches, les passages ont été interrompus volontairement.

Nous avons donc réussi, par la splénectomie, à faire apparaître trois souches de *Bartonella muris* qui se sont montrées d'emblée virulentes pour la souris normale et ont manifesté, dès le premier

passage, les caractères d'un virus que A. LWOFF et M. VAUCEL (1) ont appelé « spontané », par opposition au virus « provoqué » par la splénectomie. Or, ces réussites sont exceptionnelles; les *Bartonella* qui apparaissent après splénectomie sont en effet, d'une façon presque constante, incapables de donner des infections apparentes.

A. LWOFF et M. VAUCEL ont émis l'hypothèse que le virus provoqué par la splénectomie peut acquérir la virulence d'un virus spontané et devenir transmissible à la souris normale, à la faveur d'une infection mixte. Or, si notre souche I s'est montrée en effet associée à *Eperythrozoon coccoides*, dans le cas de notre souche III, à aucun moment, ni chez la souris qui a fourni le virus, ni chez les souris de passage, nous n'avons constaté la présence d'une infection mixte. Cette dernière souche n'en a pas moins fait preuve d'une grande virulence, comme on le verra dans le tableau ci-dessous qui montre les résultats identiques obtenus avec la souche I (mixte) et la souche III (pure).

Souche I Souris A. G. 196 splénectomisée. Infection mixte à <i>Bartonella</i> et <i>Eperythrozoon</i>						Souche III Souris A. D. 235 splénectomisée. Infection à <i>Bartonella</i> seule					
Nos des passages	Nombre de souris inoculées	Infections massives	Infections frustes	Pas d'infection	Morts	Nos des passages	Nombre de souris inoculées	Infections massives	Infections frustes	Pas d'infection	Morts
1	3	3				1	3	3			1
2	3	2	1			2	4	2	1	1	
3	3	3				3	3	3			
4	3	2	1			4	3	3			1
						5	3	2	1		1
	12	10	2				16	13	2	1	3

Si une souche de *Bartonella muris* peut voir sa virulence augmenter à la faveur d'une infection mixte, il ne semble donc pas que ce soit toujours le cas. Nous pensons que la transmissibilité d'une souche obtenue par splénectomie est surtout en rapport avec l'état de réceptivité des souris inoculées. Les infections latentes à *Bartonella* sont très communes dans les élevages de souris blanches; la plupart des animaux sont donc prémunis et résistent aux surinfections; c'est l'existence de cette prémunition qui permet d'expliquer les nombreux échecs enregistrés dans les essais de transmission de souches le plus souvent atténuées en raison de leur latence.

(1) A. LWOFF et VAUCEL. Bartonelloses et infections mixtes. *Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1931, t. XLVI, 258-276.

La facilité avec laquelle nous avons obtenu cette transmission tient certainement à ce que nous avons expérimenté sur un élevage chez lequel l'infection latente est assez rare, puisque, par la splénectomie, nous n'avons fait apparaître les *Bartonella* que dans une proportion de 12 o/o. Or, le tableau reproduit plus haut nous montre que, sur 28 animaux inoculés avec les souches I et III, 5 ont résisté ou fait une infection très fugace; 17 o/o des animaux inoculés se sont donc montrés réfractaires; cette proportion se rapproche de celle (12 o/o) des animaux qui ont montré des *Bartonella* après splénectomie; il est vraisemblable que les 5 animaux réfractaires étaient prémunis par une infection latente, et qu'une splénectomie, pratiquée avant l'inoculation, aurait déclenché chez eux l'apparition de *Bartonella*.

L'expérimentation sur la souris grise de Dakar apporte d'ailleurs une confirmation à cette façon de voir. Nous avons, en effet, splénectomisé un nombre important de ces animaux et nous n'avons jamais constaté la présence de *Bartonella* dans leur sang; l'infection n'existe donc pas à l'état latent chez ce Rongeur à Dakar; or les souches que nous avons isolées, par splénectomie de la souris blanche, se sont montrées *dans tous les cas* très virulentes pour la souris grise normale.

Nous avons pu très facilement transmettre à la souris normale trois souches de *Bartonella muris* obtenues par splénectomie de la souris blanche. Une souche pure s'est montrée aussi virulente qu'une souche associée à *Eperythrozoon coccoides*. Nous estimons que notre réussite est due à ce que nous avons expérimenté sur des animaux pour la plupart non prémunis.

Institut Pasteur de Dakar.

HÉMORRAGIES INTESTINALES INTERMITTENTES, SEUL SIGNE D'AMIBIASE CHRONIQUE LATENTE

Par A. GERMAIN, P. CARBONI et A. MORVAN

Les cas d'amibiase chronique latente s'avèrent de jour en jour plus nombreux et plus variés; on les connaît mieux, on y pense davantage, on les dépiste mieux.

Celui dont nous relatons aujourd'hui l'observation ne s'est révélé que par des entérorragies assez abondantes, espacées de plusieurs mois, sans aucun élément du syndrome dysentérique, sans la moindre manifestation entéritique ou entéro-colitique dans l'intervalle.

OBSERVATION. — C... Y., soldat au 11^e R. A. C., âgé de 27 ans, 11 ans de service : 7 dans la marine (a navigué en Amérique du Sud et sur la Côte d'Afrique), 4 dans la coloniale (séjour récent de 2 ans 1/2 en Indochine). Entre à l'hôpital maritime de Lorient le 11 février 1936 pour « hémorragie intestinale ».

Rien à signaler dans ses antécédents héréditaires et collatéraux. Dans ses antécédents personnels on relève un purpura rhumatoïde en 1926, une appendicectomie en 1930. Ni paludisme ni dysenterie. Dit avoir eu des selles toujours normales.

Histoire de la maladie. — En Indochine, à Hué, depuis juillet 1932, ce soldat a une première hémorragie intestinale en juin 1934 : au retour de manœuvres, se sentant fatigué et fiévreux, il se présente à la contre-visite à 15 heures ; température : 39° ; on lui donne immédiatement un purgatif salin ; vers 17 heures il a une première selle fécale, liquide, puis à 21 heures une selle composée uniquement de sang pur, rouge foncé, environ 300 g., accompagnée de douleurs à type de crampes à droite et un peu au-dessus de l'ombilic. Après 2 jours d'infirmerie il est envoyé à l'hôpital : l'hémorragie ne se reproduit pas, tout rentre rapidement dans l'ordre, et le malade reprend son service au bout de 8 jours.

Rapatrié en fin de séjour sans congé de convalescence, il arrive en France le 24 janvier 1935. Dès son retour, saisi, dit-il, par le froid, il recommence à souffrir légèrement du ventre, à droite et au-dessus de l'ombilic : sensation de tiraillements, de crampes survenant environ 2 heures après les repas et à l'occasion des efforts. Pas de vomissements, pas de brûlures, pas de troubles de l'appétit, selles normales. Pas de fièvre. Le médecin civil consulté attribue ces douleurs à des adhérences consécutives à l'appendicectomie de 1930. Ces phénomènes subjectifs durent jusqu'à la fin de février, c'est-à-dire environ 1 mois. Depuis cette époque jusqu'à mi-mars, à plusieurs reprises, le malade a, sans douleurs, de petites hémorragies intestinales de sang pur, non mélangé aux selles, qui sont parfaitement moulées, sans aspect vernissé. Il ne s'en soucie pas.

Le 24 juillet 1935 (en service à Marennes), se sentant fatigué depuis quelques jours, il a de nouveau une hémorragie intestinale abondante (300 g. environ), sans autres symptômes ; à l'infirmerie on lui trouve, à la palpation, une zone douloureuse à droite de l'ombilic ; à la reprise de l'alimentation surviennent des douleurs spontanées au même niveau et du même type que celles déjà signalées (crampes 1 h. 1/2 à 2 heures après les repas). Le malade est gardé 3 semaines à l'infirmerie, on porte le diagnostic de lithiase biliaire ; il quitte l'infirmerie avec un congé de convalescence d'un mois.

Le 9 février 1936, à Lorient, après avoir eu à 6 heures du matin une selle moulée comme d'habitude, il a, sans aucun phénomène douloureux, deux selles sanglantes pures : la première vers 9 heures (environ 60 g.), la deuxième vers 13 heures (environ 150 g.). Le 10 février, deux autres selles semblables (une le matin, une le soir, 200 g. chacune), avec reprise des « crampes » à droite de l'ombilic. Envoyé à l'hôpital le 11 au matin.

A l'examen du malade, nous trouvons un sujet en assez bon état général, mais un peu fatigué et anémié. Langue bonne. Ventre souple ; à la palpation, zone douloureuse peu vive à 3 cm. à droite et très légèrement au-dessus de l'ombilic ; douleur diffuse et vague du creux épigastrique. Pas de défense. Pas de spasme ni d'épaississement colique. Hémorroïdes

externes peu volumineuses ; rien de particulier au toucher rectal. Foie et rate normaux. Rien à signaler aux autres appareils. Pouls à 94, bien frappé. Tension artérielle (au PACHON-GALLAVARDIN) : Mx. : 14, My. : 10, Mn. : 8, I. o. : 3,5. On prescrit diète absolue, glace à sucer, glace sur le ventre, arhémapectine. Examen de sang immédiat : 3.500.000 g. r., 9.000 g. b., poly., neutro., 73,5, éosino., 2, lympho. et moyens mono., 18, monocytes, 6,5 o/o. Hémoglobine, 80 o/o. Temps de saignement : 2 minutes. Temps de coagulation : 8 minutes. Température : 38°1-38°. Pas de selle ce jour.

Le 12 au matin, une petite selle moulée noire. Température : 37°4, pouls : 82. Urines : 1 l. 200, normales. Même traitement. Le soir : 37°4, pouls : 90

Le 13 au matin, une selle moulée noirâtre. Température : 36°4, pouls : 78. On permet le tilleul glacé par petites gorgées. Le soir 36°8, pouls : 84.

Le 14 au matin, une selle moulée, de coloration normale. Disparition des douleurs spontanées, persistance de la douleur provoquée, mais atténuée. On envoie la selle au laboratoire pour examen parasitologique : présence de kystes d'amibe dysentérique et d'œufs de trichocéphale. Température le soir : 37°5.

Aussi le 15 au matin, commence-t-on une série d'injections sous-cutanées d'émétine : 0 cg. 08 par jour en deux fois pendant les trois premiers jours, puis 0 cg. 04 par jour. Selle moulée quotidienne, sans aucune trace de sang. Le régime est rapidement élargi : lait le 15, crème d'orge le 16, purée le 18, etc. La température monte encore à 37°6-37°5 le soir des 15, 16 et 17 février, puis apyrexie définitive. Le 18, on ne trouve plus dans les selles que de très rares kystes dysentériques. Le 19, la palpation abdominale ne provoque plus aucune douleur.

Mais le 22 le malade, encore en traitement éméтинien, a deux selles sanglantes pures, environ 150 g. à 11 h., 300 g. à 18 heures, sans présenter aucun autre phénomène, sans reprise des douleurs para-ombilicales. Température normale. Le 23, une selle pâteuse, épaisse, noire. A partir du 24 février les selles redeviennent moulées et de coloration normale. Poids du malade : 72 kg. 600 (poids habituel 77 kg. pour 1 m. 72). Un transit gastro-intestinal ne montre rien d'anormal, en particulier le duodénum est de calibre normal, sans aucune irrégularité, sans aucun point douloureux ; gros intestin de calibre régulier, non douloureux.

Le 27 février, un examen rectoscopique montre : immédiatement au-dessus de l'orifice anal, muqueuse congestionnée et un peu tomenteuse, mais sans hémorroïdes internes constituées ; à la partie supérieure de l'ampoule rectale, lésions de deux types différents : ulcérations de forme générale arrondie, à bords festonnés, mesurant environ 1 cm. à 1 cm. 5 de diamètre, recouvertes d'un enduit pseudo-membraneux ; petites papules congestives, de 3 mm. de diamètre environ, centrées d'un point hémorragique. Un prélèvement de cet enduit envoyé au laboratoire, ainsi que des mucosités (non sanglantes) expulsées pendant l'examen rectoscopique, donne des kystes d'amibe dysentérique sans amibes vivantes.

A cette date on arrête les injections d'émétine (la dose totale a été de 0 cg. 60), on passe au stovarsol (2 comprimés de 0 cg. 25 par jour pendant 10 jours) et aux lavages antiseptiques du gros intestin ; le malade ne supportant pas les lavages au permanganate de potasse même à 0 g. 25 o/oo, nous utilisons ceux au carbonate de bismuth 20 g. et bicar-

bonate de soude 2 g. 0/00. Après la cure de stovarsol on administre la pâte de RAVAUT (deux, puis quatre cuillerées à café par jour) pendant 20 jours.

L'état général du sujet s'améliore, le poids augmente, les selles continuent à être normales, aucune émission sanglante. La recherche des amibes et kystes dysentériques est constamment négative à partir du 18 mars.

Une nouvelle rectoscopie le 28 mars montre une amélioration très nette : les lésions ulcéreuses sont en voie de cicatrisation, les lésions congestives ont disparu.

Le 4 avril, tension artérielle : 15-10 8, l. o. : 4. Sang : 4.120.000 g. r., 6.400 g. b., hémoglobine, 85 o/o, poly., neutro., 61, éosino., 4, baso., 1, lympho. et moyens mono., 33, monocytes, 1 o/o. Vernes Σ : 0, VERNES résorcine : 4. Poids du malade : 77 kg. 800.

Une deuxième cure émetine stovarsol, identique à la première est entreprise à partir du 6 avril. Les recto-panséments bismuthés sont arrêtés à la date du 22 avril.

Le 25 avril on ne retrouve plus aucune lésion de la muqueuse à la rectoscopie.

L'examen parasitologique des selles, par ailleurs constamment normales, reste toujours négatif. Une réactivation au sulfate de soude le 4 mai ne donne pas de kystes.

Par lavement baryté le gros intestin se remplit vite et bien, son calibre est régulier dans tous ses segments, aucun point n'est douloureux.

Le malade sort de l'hôpital le 4 mai 1936.

*
* *

En résumé, un soldat colonial de 27 ans présente depuis 2 ans des entérorragies intermittentes, sans fièvre, groupées en trois épisodes principaux (juin 1934, juillet 1935, février 1936), où elles durèrent 1 ou 2 jours et furent assez abondantes (en moyenne 300 g. par jour), avec un épisode intermédiaire (janvier 1935) de petites hémorragies répétées pendant une quinzaine de jours.

Ces hémorragies, accompagnées de douleurs spontanées et provoquées à droite de l'ombilic, sont la seule manifestation pathologique présentée par le malade.

Nous ne nous sommes pas attardés aux diagnostics jadis portés de lithiase biliaire et d'adhérences consécutives à l'appendicectomie : ces diagnostics, s'ils peuvent justifier dans une certaine mesure le symptôme douleurs, peuvent difficilement expliquer les hémorragies, maître-symptôme.

Ces hémorragies de sang rouge foncé étaient nettement d'origine intestinale basse. Le fait qu'à deux reprises différentes elles ont été suivies pendant 2 jours de selles méconiques, avec sang digéré intimement mêlé au bol fécal, ainsi que la localisation de la douleur nous ont fait discuter l'hypothèse d'une hémorragie haute, venant du grêle : ulcus duodénal en particulier. Mais l'absence de douleurs tardives, tant au moment des hémorragies qu'en dehors

d'elles, et l'aspect rouge de ces hémorragies à leur début ne plaident pas en faveur de ce diagnostic, qu'un examen radiologique ultérieur permit d'ailleurs d'écarter définitivement.

En fait, les selles mélœniques succédant aux hémorragies de sang rouge pouvaient aussi bien s'expliquer, avec une origine colique haute ou cœcale, par un séjour un peu prolongé des fèces au niveau du ou des points saignants. Et les douleurs à droite de l'ombilic venaient à l'appui d'une telle localisation; aussi bien l'hypothèse de lésions du cœco-ascendant, analogues à celles que nous avons pu contrôler à la rectoscopie, est-elle assez plausible pour expliquer cette sensibilité au palper, avec ou sans participation d'un retentissement réflexe sur le plexus solaire.

Ajoutons que l'âge du malade, son bon état général, l'aspect des selles dans les intervalles non hémorragiques, l'absence de toute tumeur cliniquement ou radiologiquement décelable nous ont fait écarter sans grande hésitation l'idée d'un cancer du gros intestin ou d'un tuberculome cœcal. Quant aux lésions rectales possibles (hémorroïdes internes, polypes rectaux, néo., etc...) la rectoscopie a permis de les éliminer d'emblée.

Nous avons pensé à la possibilité d'une amibiase, comme on doit le faire en présence de tout syndrome intestinal à rechutes, surtout chez un malade ayant fait des séjours coloniaux, et cela non seulement en l'absence de tout syndrome dysentérique classique, mais même en l'absence du syndrome entéritique ou entérocolitique des « amibiases intestinales sans dysenterie ». La présence de kystes dysentériques dans les selles est venue confirmer ce diagnostic; l'examen rectoscopique nous a permis de voir au moins les lésions basses et d'en suivre la guérison sous l'influence du traitement éméтино-arsénical et du traitement local. Cette forme nous semble curieuse par ses entérorragies apparaissant, non comme une complication d'une recto-colite ulcéreuse cliniquement bien établie, mais comme l'unique manifestation intermittente révélatrice d'une recto-colite latente. On peut même se demander si le début de ces lésions ne remonte pas à plusieurs années avant les premières hémorragies de 1934, et si l'appendicectomie de 1930, sur laquelle nous n'avons aucun renseignement précis, n'était pas déjà elle-même conditionnée par des lésions de typhlite amibienne méconnue.

UN CAS DE BOUTON D'ORIENT DATANT DE CINQ ANS

Par J. MARKIANOS

On sait que la leishmaniose cutanée, et spécialement le bouton d'Orient, est une maladie qui, un an après sa manifestation, commence à rétrocéder spontanément et se guérit sans aucun traitement médical. Cette connaissance, déjà répandue parmi la population où la maladie sévit, a fait que la grande majorité des malades ne se préoccupe pas de ses « boutons » malgré qu'il s'ensuive des cicatrices, souvent vicieuses, et malgré les chances de contaminations possibles de l'entourage des malades, comme nous avons eu l'occasion d'en vérifier la réalité à plusieurs reprises en Crète où le bouton d'Orient est une dermatose courante à la campagne.

Il semble cependant que les choses ne se passent pas toujours ainsi. L'autoguérison du bouton d'Orient n'est pas la règle et nous avons vu plusieurs fois des cas de cette maladie datant de dix-huit mois, deux ans et trois ans, sur le même sujet et à la place où la maladie s'est manifestée primitivement. Dans ces derniers temps, nous avons eu l'occasion de voir un cas de bouton d'Orient datant cette fois de cinq ans et nous croyons intéressant d'en donner l'observation.

OBSERVATION. — Mlle Pet..., âgée de 18 ans, du Pirée, élève dans un lycée, vient nous consulter le 3 mars 1936 pour une ulcération de la joue gauche. De son histoire nous apprenons qu'il y a cinq ans, au cours d'un séjour de trois mois en Crète pendant l'été, est apparue la première lésion sous forme d'une petite nodosité qui se ramollit et s'ulcère vers le quatrième mois. Elle a subi différents traitements antiseptiques ; vers la troisième année un médecin a tenté sans résultat favorable de faire des injections d'émétine dans le bouton ulcéré.

A l'état actuel on aperçoit sur la joue gauche une ulcération de la dimension d'une pièce d'un franc, arrondie, cratériforme, profonde, reposant sur une base infiltrée plus ou moins indurée ; le fond est rouge, granuleux, et semé de points jaunâtres purulents ; les bords sont coupés à pic, un peu rongés et entourés d'une zone violacée œdémateuse d'une étendue d'un centimètre. La lésion est indolente ; il n'y a ni lymphangite, ni adénite, ni fièvre, ni autres symptômes généraux ; l'état général de la malade est parfait et tel qu'elle n'a pas été empêchée de continuer ses études.

A l'examen microscopique de frottis pris au bord de la lésion et colorés au Giemsa, nous avons constaté la présence du parasite de la leishmania du bouton d'Orient.

Comme traitement dans ce cas, nous nous sommes bien trouvé des applications et des pulvérisations chaudes de résorcine à 1/500^e suivies de cautérisations par une solution saturée de permanganate de potasse

et même du poudrage par le même produit de temps en temps selon la réaction. Nous avons combiné ce traitement local avec un traitement général par des injections intraveineuses de néostibosane à la dose de 0,20 deux fois par semaine. La cicatrisation fut obtenue en deux mois.

De cette observation nous pouvons conclure : 1° que le bouton d'Orient ne guérit pas toujours spontanément ; 2° qu'il peut rester de longues années en activité sur place, sans auto-inoculations ; 3° qu'un traitement rationnel maîtrise rapidement le bouton d'Orient.

ESSAIS DIVERS D'INFECTION DES POULES PAR DES TRYPANOSOMES PATHOGÈNES DE MAMMIFÈRES

Par F. MESNIL, M. LEGER † et Ch. PÉRARD (1)

LAVERAN et MESNIL (1901) n'avaient pas réussi à infecter la poule en inoculant les trypanosomes par diverses voies, en particulier dans les caroncules, mais ces auteurs se contentèrent d'examiner le sang au microscope.

C'est à SCHILLING (1904) que l'on doit la découverte de la sensibilité des oiseaux aux trypanosomes pathogènes de Mammifères. Il opérait avec un trypanosome du Togo (*Tr. togolense* Mesn. et Brim., qui n'est peut-être qu'une race physiologique de *Tr. brucei*) et il réussit à infecter l'oie (2 sur 3 au premier passage). Examen du sang généralement négatif. Inoculation positive au rat et au chien. Le résultat paraît avoir été négatif avec la poule, le canard et le pigeon (SCHILLING, ZIEMANN).

MESNIL et G. MARTIN (1906) ont repris ces recherches avec le *Trypanosoma brucei* du Zouloulouland et ont obtenu, avec une oie sur deux, une infection inapparente qui a duré trois mois et a été suivie d'immunité. Résultats négatifs avec la poule inoculée sous la peau.

La question de la sensibilité de la poule a été tranchée dans le sens positif par l'important travail de GEBEL (1906 et 1908) qui, avec le même *Tr. brucei*, a obtenu chez 20 poules sur 23 des infections en procédant à l'inoculation dans les caroncules ; pour mettre ces infections en évidence, il faut recourir à l'injection au cobaye du sang de la poule. Aucun signe de maladie, aucune lésion chez les rares poules qui ont succombé au cours de l'expérience.

(1) Les premières de ces expériences ont été faites en collaboration avec notre très regretté ami Marcel LEGER.

En 1908, DURHAM fait connaître qu'il avait réussi autrefois l'infection d'un faucon.

Les premiers résultats, indiquant nettement une action pathogène des trypanosomes, ont été obtenus par MESNIL et BLANCHARD en 1912. Ces recherches ont été entreprises dans le but de distinguer spécifiquement les deux trypanosomes humains, *Tr. gambiense* et *Tr. rhodesiense*. Nous avons employé comme lieu d'introduction du virus les caroncules, conformément aux indications de GEBEL. Or, non seulement nos poules se sont infectées, mais encore elles ont montré des signes indubitables de maladie. Ainsi l'infection de 3 des 4 poules inoculées de *Tr. gambiense* a duré jusqu'à la mort et deux d'entre elles ont présenté des lésions oculaires (en particulier irido-cyclo-kératite), lésions tout à fait semblables, d'après MORAX, à celles qu'on observe dans les trypanosomiasés du lapin et du chien.

MESNIL et BLANCHARD obtenaient des résultats analogues avec *Tr. rhodesiense*. Notons qu'en même temps, et avec les mêmes trypanosomes, LAVERAN et ROUDSKY n'avaient que des résultats négatifs (toujours en employant la voie caronculaire).

Étant donné les résultats positifs obtenus, l'un de nous s'est proposé de préciser les faits annoncés par GEBEL concernant l'importance de la voie d'introduction des trypanosomes et a mis, avant la guerre, en train nombre d'expériences de comparaison. Malheureusement les poules ou coqs fournis à cette époque étaient atteints d'une infection bactérienne (tuberculose?) qui a faussé les résultats; ils nous ont néanmoins paru favorables à la thèse de notre collègue belge.

Nous n'avions pas perdu de vue le problème à résoudre et nous avons jugé bon de le reprendre il y a plusieurs années. À notre grand désappointement, ces nouvelles expériences ne nous ont donné que des résultats négatifs quelle qu'ait été la voie d'inoculation, et quelles qu'aient été les autres variations de nos expériences. Nous croyons bon néanmoins de donner quelques renseignements sur notre *modus faciendi*.

Première série (1928-1929).

EXPÉRIENCE I. — 6 animaux reçoivent chacun 1 cm³ de sang dilué de souris renfermant de nombreux *Tr. gambiense* : 1 coq et 1 poule dans la caroncule, 2 coqs sous la peau de l'abdomen et 2 coqs dans le péritoine. L'examen direct du sang, pratiqué 11 et 14 jours après, est négatif; l'inoculation du sang à la souris 24 jours après est encore négative.

EXPÉRIENCE II. — 2 coqs sont inoculés dans la caroncule avec *Tr. gambiense* et mis au froid (température extérieure au-dessous de 0°); une poule inoculée également dans la caroncule est gardée dans un local

chauffé. Des coqs inoculés sous la peau, l'un est mis au froid l'autre est gardé au chaud. L'examen du sang pratiqué 6 jours plus tard, est négatif. Les souris faites sur ces coqs ne prennent pas.

EXPÉRIENCE III. — 2 coqs reçoivent chacun 1 cm³ de sang dilué de rat riche en *Tr. rhodesiense*. Les souris faites sur ces coqs 4 jours plus tard ne s'infectent pas.

Ainsi donc, en recourant aux mêmes espèces trypanosomiennes qui avaient donné à MESNIL et BLANCHARD des résultats positifs en 1912, nous n'avons que des résultats négatifs.

Nous avons repris en 1931 ces expériences en variant l'origine et l'espèce trypanosomiennes.

Deuxième série.

EXPÉRIENCE I. — Une poule reçoit dans la caroncule 2 cm³ de sang dilué riche en trypanosomes dits « Emile » (*Tr. brucei* ayant déterminé moins de 2 ans auparavant une infection humaine et isolé de l'homme). L'examen du sang de la poule est négatif 6 jours plus tard; une souris inoculée le lendemain avec le même sang ne prend pas.

EXPÉRIENCE II. — Une poule est inoculée, toujours dans les caroncules, avec 2 cm³ de sang dilué d'un rat riche en *Tr. gambiense* d'origine dakaroise (les *Tr. gambiense* jusque-là utilisés étaient d'origine congolaise). 6 jours après, l'examen direct du sang est négatif; le lendemain un cobaye est inoculé: il ne prend pas.

Nous recourons alors à des blocages soit à l'encre de Chine, soit au saccharate de fer.

EXPÉRIENCES III et IV. — Une première poule reçoit d'abord dans la veine de l'aile 5 cm³ de suspension d'encre de Chine à 5 o/o dans l'eau physiologique, puis, trois jours après, dans les caroncules, 2 cm³ de sang dilué avec *Tr. Emile*. Examens directs du sang négatifs, 6 et 7 jours après. Inoculation aux souris 9 jours après: négatifs.

EXPÉRIENCE V. — 2 poules reçoivent sous la peau 2 cm³ d'une solution de saccharate de fer en eau physiologique à 20 o/o. 2 jours après on leur inocule dans la caroncule 1 cm³ de sang dilué riche en *Tr. Emile*. L'examen du sang pratiqué du 4^e au 10^e jour est négatif; l'inoculation, au 10^e jour, à la souris est aussi négative.

Troisième série (1933-34).

Cette série comporte deux poules adultes inoculées dans les barbillons: l'une avec *Tr. rhodesiense*, l'autre avec *Tr. congolense* (examens directs du sang et inoculations aux souris négatifs) et 2 poussins.

Le premier, âgé de 5 jours, reçoit sous la peau de la cuisse 1 cm³ de sang citraté de souris riche en *Tr. gambiense*. Le poussin est suivi pendant 1 mois; l'examen direct du sang est toujours négatif; 2 souris inoculées, après 17 jours ne s'infectent pas.

Le deuxième poussin, âgé de 15 jours, et coccidié, reçoit à la pipette sous la peau une goutte de sang de souris très riche en *Tr. gambiense*. Examens directs négatifs ; 11 jours après l'inoculation, du sang est inoculé à 2 souris qui ne s'infectent pas.

Quatrième série (1935).

Nous avons encore tenté une nouvelle série d'expériences en utilisant des *Tr. gambiense* fraîchement isolés de l'homme et qui nous ont été envoyés du Cameroun par le docteur MILLOUS, directeur du Service de Santé et par son adjoint le docteur JONCHÈRE.

Dans une première expérience, 3 poules adultes ont été inoculées dans les barbillons avec du sang de cobaye (Tryp. souche Batouri). Les souris inoculées 14 jours après avec le sang des poules ne s'infectent pas.

Dans une seconde expérience, 3 jeunes poules ont reçu dans les barbillons du sang de cobaye (souche Tibati). Les souris inoculées 12 jours après avec le sang de ces poules ne se sont pas infectées.

Ces derniers résultats sont à rapprocher de ceux de CORSON qui s'est servi aussi de trypanosomes (*Tr. rhodesiense*) récemment extraits de l'homme ; CORSON a inoculé un grand nombre d'oiseaux appartenant à des espèces variées, et parmi eux, 12 poules dont une seule s'est infectée. Il apparaît donc très difficile de déterminer dans quelles conditions les poules s'infectent.

BIBLIOGRAPHIE

- LAVERAN et MESNIL. — *Ann. Inst. Pasteur*, t. XVI, 1902, p. 1.
 SCHILLING. — *Arb. a. d. Kaiserl. Gesundheitsamte*, t. XXI, 1904, p. 476.
 MESNIL et G. MARTIN. — *C. R. Soc. Biol.*, t. LX, 1906, p. 739.
 GOEBEL. — *C. R. Soc. Biol.*, t. LXI, 1906, p. 321 ; *Arch. f. Sch. u. Trop. Hyg.*, t. XII, 1906, p. 511.
 DURHAM. — *Parasitology*, t. I, 1908, p. 227.
 MESNIL et BLANCHARD. — *C. R. Soc. Biol.*, t. LXXII, 8 juin 1912, p. 938.
 CORSON. — *Journ. Trop. Med. a. Hyg.*, 15 mars 1931, p. 133 et 15 avril 1932, p. 123.

LA CHIMIOTHÉRAPIE DE LA TRYPANOSOMOSE DU CHEVAL DE SYRIE

Par P. SOULIÉ, BORDE et CHEVRET

Dans une précédente note, l'un de nous a relaté la découverte en Syrie d'un foyer de trypanosomose équine, dont l'agent est à rattacher, — selon la plus grande vraisemblance —, au groupe Evansi (Surra asiatique).

Nous allons exposer ici d'une façon sommaire et essentiellement objective les grandes lignes de la thérapeutique que nous avons mise en œuvre pour combattre cette affection, soit dans les conditions d'infection naturelle, soit sur des animaux d'expériences.

I. — Traitements d'attente.

Le tableau suivant résume les traitements que nous avons institués, en attendant d'être en possession de médicaments spécifiques.

TYPES DE TRAITEMENT

1^o GONACRINE SEULE. — 20 cm³ solution à 5 o/o; dose renouvelée après 48 heures.

6 animaux traités.

Résultats : 5 blanchiments sur les prélèvements effectués 1 ou 2 jours après la première ou la seconde injection; mais toujours rechutes thermiques et parasitaires par la suite.

Dans un cas pas de blanchiment.

2^o GONACRINE + ACÉTYLARSAN. — 20 cm³ solution de gonacrine à 5 o/o dans les mêmes conditions que pour l'emploi de la gonacrine seule. A la gonacrine on associe 4 ampoules 20 cm³ d'acétylarsan, une ampoule par jour. Après un repos de 8 jours, on donne 4 nouvelles ampoules d'acétylarsan.

Résultats : 2 animaux traités; pas de disparition des trypanosomes.

3^o GONACRINE + NOVARSÉNOBENZOL. — 2 doses de gonacrine dans les mêmes conditions que précédemment et 4 injections de 3 g. de novarsénobenzol, à raison d'un dose de 3 g. par jour. Ces injections de novarsénobenzol sont renouvelées après repos d'une semaine.

Résultats : sur 3 chevaux traités, aucune disparition de trypanosomes (1).

La gonacrine employée seule ou en association avec l'acétylarsan ou le novarsénobenzol n'a pas déterminé de stérilisation parasitaire; cependant, à la suite de l'emploi de chacun de ces types de traitements, les malades ont repris de l'appétit et ont pu affirmer une légère amélioration de l'état général.

Mais, cette amélioration insuffisante pour conduire vers la convalescence des organismes non stérilisés n'est pas à mettre en balance avec le prix élevé des médicaments utilisés, sans parler du risque de phlébite auquel on se heurte, dès que l'on manipule le novarsénobenzol ou la gonacrine sur des chevaux indociles.

(1) Nos insuccès sont-ils dus à ce que nous n'avons pas employé de doses massives? CIUCA recommande, en effet, des doses de 33 g. de novar. par cheval; VELU et ZOTTNER ont récemment rappelé ces indications dans le traitement de la Dourine. Reculant devant le prix de revient d'une semblable médication, nous avons préféré nous adresser par la suite aux médicaments dont il est question plus loin.

Par ailleurs, la médecine des symptômes, — ou plus exactement la médecine des lésions —, s'accommoderait assez mal de l'emploi répété de ces moyens chimiques. L'un de nous (1) en collaboration avec le docteur POURSINES, professeur d'Anatomie-Pathologique à la Faculté française de Médecine de Beyrouth, a montré en effet sur des animaux d'expériences la constance d'un processus d'hépatonéphrite au cours de l'évolution de cette trypanosomose.

L'emploi de la gonacrine chez le cheval nous a permis d'obtenir une modification de notre virus. A l'exception d'un seul, nos chiens expérimentalement infectés ont succombé du 37^e au 60^e jour; le seul chien qui a résisté a été précisément inoculé avec le sang d'un cheval traité sans succès par la gonacrine. Ce chien entre dans son 7^e mois de maladie et rien ne laisse prévoir sa fin prochaine.

II. — Traitements spécifiques.

Les associations du Naganol.

Le tableau suivant groupe différents types de traitements qui se sont véritablement montrés spécifiques, puisqu'ils ont toujours amené d'emblée la stérilisation parasitaire sans rechutes, la stabilisation thermique immédiate, et l'amélioration de l'état clinique.

TYPES DE TRAITEMENT

1° NAGANOL + TRYPOXYL. — 8 chevaux reçoivent 3 g. de chaque produit, dissous extemporanément dans 30 cm³ d'eau stérile. Le traitement sera fait par la voie sous-cutanée ou mieux par la voie veineuse. Dès cette première intervention, les trypanosomes disparaissent et nous n'observons pour 3 animaux qui n'ont reçu qu'une seule intervention, ni rechute thermique ni parasitaire. L'amélioration est immédiate et progressive.

Aux 5 autres animaux qui, comme les 3 premiers avait été apparemment stérilisés, nous avons cru bon de renouveler tout ou partie du traitement, deux semaines après le premier. C'est ainsi que 3 animaux sur les 5 ont reçu les mêmes doses de naganol et de trypoxyl que précédemment et 2 ont reçu le trypoxyl seul. Ce renouvellement de traitement, sans doute inutile du point de vue de l'infection, n'a donné lieu à aucun signe d'intoxication,

2° NAGANOL + TRYPOXYL + EMÉTIQUE DE SODIUM. — On injecte en une seule intervention, de la même manière que précédemment, par la voie sous-cutanée, 3 g. de naganol, 3 g. de trypoxyl et 1 g. 50 d'émétique de sodium.

Un animal ainsi traité a été guéri. Nous avons noté quelques troubles paraplégiques du 3^e au 5^e jour.

(1) POURSINES et SOULIE Contribution à l'étude expérimentale de la trypanosomose du cheval de Syrie (*Congrès de Pathologie comparée*, Athènes, avril 1935).

3° NAGANOL + EMÉTIQUE DE SODIUM. — On injecte 3 g. de naganol par voie sous-cutanée et 1 g. 50 d'émétique de sodium par voie veineuse, à deux animaux qui tous deux présentent la disparition habituelle des trypanosomes. Nous n'avons noté ni réaction d'intolérance, ni rechute.

4° NAGANOL + ANTHIOMALINE. — On injecte 3 g. de naganol par voie sous-cutanée et 1 g. d'anthiomaline, par la voie intramusculaire. La solution de ce dernier corps était à 10 o/o. Chez un animal ainsi traité, nous avons vu la disparition rapide des trypanosomes et nous n'avons noté ni réaction d'intolérance, ni rechute. 22 jours après le traitement, l'inoculation du sang du chien, a été négative.

Tous ces traitements sont à base de naganol. Pour l'emploi de ce médicament, afin d'éviter les œdèmes locaux, nous avons été amenés à préférer la voie veineuse à la voie sous-cutanée. De la sorte, nous n'avons jamais eu le moindre incident.

Avec le naganol-trypoxyl, sur quelques sujets particulièrement touchés par la maladie, nous avons jugé prudent d'injecter à nouveau une à deux semaines plus tard une nouvelle dose de chacun des deux médicaments ou simplement de trypoxyl.

L'association naganol-trypoxyl-émétique de soude utilisée dans un seul cas n'apporte rien de nouveau puisque nous savons qu'aux doses utilisées le naganol et le trypoxyl suffisent à assurer la guérison. Les troubles paraplégiques constatés du 3^e au 5^e jours après le traitement peuvent tenir soit à l'état de déficience organique accusé du sujet, qui a donné prise à l'action toxique d'un traitement particulièrement sévère, — soit simplement à l'action massive des toxines brusquement libérées par la lyse des trypanosomes, très nombreux au moment de l'intervention.

Les associations du naganol aux antimoniaux (émétique de soude, anthiomaline) n'ont donné lieu à aucun phénomène d'intolérance. Il est plausible d'admettre que le succès de ces associations tiennent à ce que l'antimoine, médicament par excellence des affections à *Leishmania*, exerce une action élective sur les formes de résistance des trypanosomes (formes *crithidia*), formes difficilement accessibles à l'action des trypanocides habituels.

L'action synergique du naganol + anthiomaline (antimoniothiomalate de lithium) a particulièrement retenu notre attention; avant de l'employer chez le cheval, nous avons étudié son action chez le chien expérimentalement infecté.

PREMIÈRE EXPÉRIENCE

Chien « Baaro » atteint de trypanosomiase expérimentale grave.
Moment de l'intervention thérapeutique : 47^e jour de la maladie.
Poids du chien : 30 kg.

Posologie :

Anthiomaline : 9 cg. = 0 g. 003 par kilogramme (voie musculaire).

Naganol : 30 cg. = 0 g. 01 par kilogramme (voie veineuse).

Observations	Température	Appréciation de l'infestation moy. par champ (obj. 8 ; oc. 9 Compens)
1 ^o au moment du traitement	37°9	T = 6
2 ^o 4 heures après l'intervention.	41°5	T = 0
3 ^o 7 h. 30 après l'intervention	39°2	T = 0

Les jours suivants, la température se stabilise à la normale et aucune rechute parasitaire n'est enregistrée.

23 jours plus tard, une inoculation de sang au rat reste négative.

Pour rendre notre chien plus réceptif, à nos tentatives de réinoculation, nous le splénectomisons ; malgré cela, il résiste à une inoculation par les doies digestives (52^e jour après le traitement) et à une inoculation sous-cutanée sévère (70^e jour). L'observation se poursuit.

DEUXIÈME EXPÉRIENCE

Afin de chercher à dissocier les phénomènes de chimio-prévention et ceux d'immunité active consécutive à la guérison chimiothérapique, un *chien non trypanosé* reçoit naganol-anthiomaline pour servir de témoin à l'expérience précédente ; mais il succombe à une affection intercurrente avant que les délais d'expectative suffisants aient été écoulés, pour permettre l'inoculation.

TROISIÈME EXPÉRIENCE

Dans la théorie de M. le Professeur LAUNOY, l'action synergique des médicaments conjugués permet d'agir efficacement en un temps à l'aide de doses inefficaces par elles-mêmes. Nous avons donc essayé l'emploi des doses minimales de naganol, en associant cette drogue à l'anthiomaline.

Le chien « *Aafrit* » reçoit pendant la période d'incubation (2 jours après l'inoculation : (Poids du chien 6 kg. 300).

Naganol : 0 g. 02, soit 0 g. 003 par kilogramme au lieu de 0 g. 010, soit $\frac{1}{3}$ de la dose anciennement utilisée ;

Anthiomaline : 0 g. 018, soit 0 g. 0028 par kilogramme (sensiblement même dose que précédemment : 0 g. 003).

Résultats :

1° cette intervention pratiquée en période d'incubation empêche l'éclosion de la maladie ;

2° 44 jours plus tard, une nouvelle inoculation reste négative.

L'observation se poursuit.

Il nous a paru intéressant de signaler les résultats de ces premiers essais, quelque incomplets qu'ils puissent être.

Nous pouvons souligner dès maintenant la rapidité avec laquelle l'association naganol-anthiomaline fait disparaître les trypanosomes du sang circulant, moins de 4 heures chez le chien « Baaro », délai qu'il convient de préciser non seulement par l'examen direct, mais surtout par inoculations.

Nous insistons sur les avantages de l'intervention unique ; bien que scientifiquement il puisse être préférable de n'injecter l'anthiomaline que quelques heures après le naganol, nous estimons que du point de vue vétérinaire colonial les avantages matériels de la méthode joints à la valeur de nos premiers résultats nous permettent de recommander l'emploi des deux médicaments au même moment.

*
* *

CONCLUSIONS

1° La gonacrine seule ou en association avec l'acétylarsan ou le novarsénobenzol ne constitue pas un traitement efficace pour la trypanosomose du cheval de Syrie, aux doses que nous avons utilisées.

2° Nous avons observé une atténuation de la virulence des trypanosomes à la suite de l'emploi de la gonacrine chez le cheval, sans stérilisation parasitaire ; cette atténuation a été mise en évidence par inoculation au chien.

3° Nous n'avons obtenu de bons résultats chimiothérapiques qu'avec les associations médicamenteuses à base de naganol. Ces associations ont fait intervenir le trypoxyl et l'émétique de soude seuls ou conjugués ainsi que l'anthiomaline. Leur emploi a toujours été couronné de succès. Posologie utilisée :

Naganol : 0 g. 01 par kilogramme, soit 3 g. pour un cheval de 300 kg.

Trypoxyl : 0 g. 01 par kilogramme, soit 3 g. pour un cheval de 300 kg.

Emétique de soude : 0 g. 004 par kilogramme, soit 1 g. 25 pour un cheval de 300 kg.

Anthiomaline : 0 g. 003 par kilogramme, soit 1 g. pour un cheval de 300 kg.

Les associations naganol-émétique de soude et mieux naganol-anthiomaline sont à recommander.

4° Nous avons déterminé chez le chien la rapidité de la disparition des trypanosomes à la suite de l'emploi de naganol-anthiomaline (moins de 4 heures) et la durée de l'état réfractaire consécutif (supérieur à 70 jours).

5° Les faibles doses de naganol (0 g. 003 par kilogramme) associées à l'anthiomaline (0 g. 0028 par kilogramme, dose légèrement inférieure à celle qui est indiquée plus haut) administrées au chien pendant l'incubation de la maladie expérimentale empêchent l'éclosion de celle-ci ; 44 jours après, le chien résiste à une nouvelle inoculation.

*Travail du Laboratoire de Recherches
et du Service vétérinaire des troupes du Levant.*

LE NETTOIEMENT DES SURFACES D'EAU PAR LES LARVES D'ANOPHÈLES

Par E. ROUBAUD

On sait que les larves d'anophèles vivant à la surface des eaux exercent un brassage continu de la couche liquide superficielle en se nourrissant des particules microscopiques flottantes. C'est l'observation de ce mode d'alimentation, habituel pour la majorité des larves du groupe (1), qui m'a conduit à l'emploi des films de poudres alimentaires (poudre d'algues, poudres animales et végétales diverses) à l'aide desquels on peut aujourd'hui réaliser assez facilement les élevages expérimentaux, jusqu'alors considérés comme offrant de très grandes difficultés, de ces larves de Culicides. C'est également par l'étude de ce mode alimentaire que j'ai été amené à la technique des poudres larvicides de surface, qui a apporté

(1) Les larves d'*A. plumbeus* et des espèces de ce type, qui vivent souvent en profondeur, font un peu exception, à cet égard, comme nous l'avons montré avec J. COLAS-BELCOUR.

des facilités nouvelles à la lutte antilarvaire, dans la pratique antipaludique mondiale.

Dans la nature, l'alimentation des larves d'anophélines à la surface des eaux contribue très certainement à assurer une sorte de nettoyage des surfaces stagnantes où elles vivent, en faisant disparaître les voiles superficiels ou les impuretés. La réalité de cette action de nettoyage des surfaces d'eau peut-être vérifiée expérimentalement, comme le montrent les observations ci-après.

Des larves d'*A. maculipennis* ont été élevées en grand nombre à l'Insectarium, en utilisant la technique simple ci-après : Des mottes de gazon enracinées sont immergées dans l'eau de grands cristallisoirs (fig. 1) placés à la lumière. Après un délai de 24 heu-

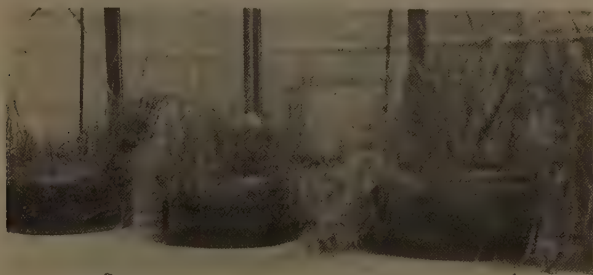


Fig. 1. — Vue des cristallisoirs d'élevage d'*A. maculipennis* en mottes d'herbes immergées.

res permettant aux particules minérales en suspension dans l'eau de se déposer, les cristallisoirs sontensemencés avec des œufs ou des larves récemment écloses. L'herbe croît au fur et à mesure et les larves se développent ainsi dans des conditions analogues aux conditions naturelles, dans les prairies inondées, et il n'est pas nécessaire de leur fournir aucune alimentation particulière; elles s'alimentent aux dépens des microorganismes et du plankton de surface. On constate que dès qu'un cristallisoir d'élevage renferme des larves en activité alimentaire, la surface de l'eau devient parfaitement limpide; les voiles microbiens, les dépôts superficiels constitués par des agglomérations de protozoaires, de rotifères ou d'organismes microscopiques végétaux disparaissent. Cet aspect limpide de la surface (fig. 2 à droite) se maintient pendant toute la durée du développement actif des larves. Au contraire, dès que celles-ci sont parvenues à la nymphose et que la nappe d'eau ne renferme plus de larves en cours d'alimentation et de croissance, la surface des cristallisoirs se recouvre aussitôt d'un voile microbien

épais et continu, lui donnant l'apparence d'une eau souillée (fig. 2, à gauche).

Cette différence d'aspect de la surface d'eau des cristallisoirs d'élevage, traduite par les photos de la figure 2, permet immédiatement de déceler, parmi les lots d'élevage, ceux dans lesquels le développement larvaire est terminé ou suspendu. Il suffit de réensemencer avec de jeunes larves les cristallisoirs présentant un voile superficiel, pour voir ce voile s'amincir, puis se fragmenter et disparaître rapidement dans les jours qui suivent. La surface d'eau du cristallisoir reprend alors toute sa limpidité, tant que se maintiennent les larves en nombre suffisant.

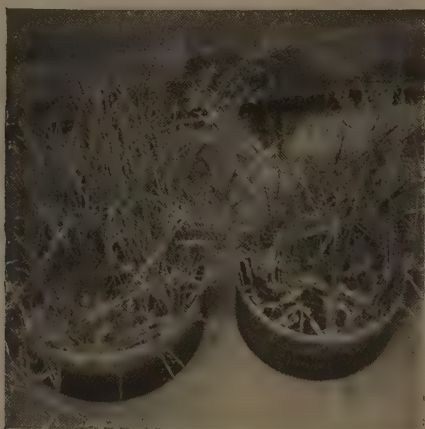


Fig. 2. — Aspects différents de la surface de l'eau suivant la présence (à droite) ou l'absence (à gauche) de larves en activité alimentaire :

A droite, élevage actif : la surface nettoyée par les larves se révèle par un aspect miroitant ;

A gauche, le développement larvaire est terminé depuis deux ou trois jours : la surface de l'eau apparaît ternie par un voile microbien continu.

On peut donc dire que les larves d'anophèles en cours de croissance débarrassent la surface des eaux des pellicules organiques ou voiles superficiels, en partie microbiens, des nappes liquides où elles se développent. Elles contribuent par suite à assurer la limpidité de ces surfaces. Si l'on a coutume de constater que le développement des larves d'anophèles s'effectue habituellement dans des eaux limpides, il convient de spécifier que cet état de limpidité des surfaces habitées par les larves est, en grande partie, déterminé par la présence des larves elles-mêmes. Il semble même qu'une sorte d'équilibre s'établisse ainsi dans le complexe biocœnotique réalisé

dans les eaux de développement entre les végétaux immergés et les larves.

Dans le cas particulier des prairies inondées, réalisé expérimentalement par les mottes d'herbes immergées de nos cristallisoirs, la croissance des touffes d'herbes, aux racines constamment plongées dans l'eau, est peut-être même favorisée par l'action de nettoyage superficiel exercée par les larves. Celles-ci, en faisant disparaître les voiles microbiens qui constituent l'une de leurs ressources alimentaires, favorisent les échanges gazeux indispensables à la vie des parties végétales immergées et peuvent vraisemblablement contribuer ainsi à l'entretien normal des plantes inondées, temporairement ou non, parmi lesquelles elles vivent.

OBSERVATIONS BIOLOGIQUES SUR LES GLOSSINES

(*GL. PALPALIS*, *GL. MORITANS*)

Par E. ROUBAUD et J. COLAS-BELCOUR

W.

Un lot de plusieurs milliers de pupes de *Glossina palpalis* a été reçu de l'Ouganda, en janvier 1936, à l'Institut Pasteur de Paris, grâce à l'aimable entremise de notre collègue H. L. DUKE, Directeur du Laboratoire d'Entebbe. Ces pupes, arrivées par avion en plein hiver, furent placées à l'incubateur, en air humide (env. 70 o/o H. R.), à une température moyenne de 25°-28° C. pendant la journée, mais dépassant parfois 32° C. pendant la nuit. Peu d'heures après leur arrivée, des éclosions de mouches commencèrent à se produire, origine d'un élevage sur lequel purent être faites différentes observations que nous résumerons ci-après :

I. — Sensibilité plus grande des femelles aux conditions défavorables

Une forte proportion (près des deux tiers) des pupes reçues ne sont pas parvenues à l'éclosion : 2.319 pupes, mortes sans libérer de mouches, ont été dénombrées.

Un grand nombre, soit environ 500, libérèrent des mouches qui ne se développèrent pas et demeurèrent atrophiées ou moururent peu après leur éclosion.

Environ 250 mouches seulement parvinrent à une éclosion normale et purent être maintenues en élevage régulier pendant quelques semaines.

En examinant la proportion respective des mâles et des femelles

qui parvinrent à une éclosion normale ou non, on a pu constater les faits suivants :

Parmi les 515 mouches avortées, qui moururent peu après leur éclosion sans développer leurs ailes (fig. 1), les proportions des différents sexes furent les suivantes :

Mâles : 149, soit 28,9 o/o du lot,
Femelles : 366, soit 71,1 o/o du lot.



Fig. 1. — Mouches mortes aux différents stades typiques de l'éclosion.

Parmi les mouches qui purent éclore normalement et développer leurs ailes, le rapport se montre inverse. On a pu noter sur un lot de 58 mouches normales examinées :

Mâles : 40, soit 68,9 o/o du lot,
Femelles : 18, soit 31,1 o/o du lot.

Parmi les mouches normales qui purent être maintenues en vie pendant plusieurs semaines, un très petit nombre de femelles, soit une vingtaine seulement, furent notées sur plus de 200 mâles.

Ces faits font ressortir la fragilité particulière du sexe femelle qui s'est montré infiniment moins résistant que le sexe mâle aux intempéries et aux conditions défavorables subies à l'état de pupes, soit au cours de la captivité, en raison des écarts thermiques (30-35°C) et hygrométriques (67-73 o/o H. R.), soit surtout au cours du transport en plein hiver.

Ce fait n'est pas spécial à *Gl. palpalis*. Il a déjà été noté par l'un de nous pour *Gl. morsitans* (*sub-morsitans* Newstead). Dans un élevage effectué antérieurement à Paris (1), après trois ans de maintien ininterrompu en générations successives, l'élevage s'est

(1) E. ROUBAUD. Sur un élevage de Glossines dans un laboratoire d'Europe. *Ce Bull.*, t. VIII, 13 janv. 1915, p. 34. 3, 77

éteint par *spanogynie* ou disparition complète des femelles, les dernières éclosions des pupes n'ayant libéré que des mâles.

On peut se demander si cette fragilité particulière des glossines femelles ne représente pas, parfois, l'une des causes de cette curieuse séparation des sexes qui a été observée par différents observateurs dans les gîtes naturels de ces mouches. Dans certaines stations, comme il a été observé depuis longtemps par ZUPITZA, par ROUBAUD pour *Gl. palpalis*, par STUHLMANN pour *Gl. brevipalpis*, par ROUBAUD pour *Gl. longipalpis*, etc., on ne rencontre guère que des mâles, ou tout au moins le nombre de ces derniers prédomine largement sur celui des femelles.

Il est au moins permis de penser que si les conditions physiques d'un gîte de pupes viennent à être modifiées défavorablement, sous l'influence d'un éclaircissement forestier, par exemple, pour *Gl. palpalis*, ce sont les pupes destinées à donner des femelles qui en subiront les premières atteintes, et la réduction de leur nombre influera très vite sur le peuplement naturel du gîte, dont elle préparera l'extinction, même si les modifications physiques n'aboutissent pas d'emblée à la destruction totale des pupes présentes.

II. — Stérilité des femelles sous l'influence de conditions défavorables.

On sait déjà que le fonctionnement normal de l'appareil reproducteur, chez les Glossines est susceptible de présenter des modifications profondes, sous l'influence de conditions thermiques et hygrométriques anormales, et l'un de nous a décrit autrefois (1) les phénomènes de rétention des œufs dans l'ovaire ou l'expulsion prématurée des larves qui se produisent dans de telles circonstances ; mais une anomalie d'un autre ordre peut survenir également dans la reproduction, c'est celle dont nous allons parler ci-après.

Les quelques femelles de *Gl. palpalis* qui purent être conservées dans notre élevage s'alimentèrent et s'accouplèrent normalement et certaines purent être maintenues vivantes pendant 6 à 7 semaines, mais sans qu'aucune d'entre elles ait jamais donné de descendance. Alors que, généralement, la ponte survient au bout de 3 semaines environ après la sortie de la pupe, aucune puce ne fut produite par ces femelles d'élevage. Du 10 au 28 février, soit environ après un mois et demi et deux mois de captivité, les femelles subsistantes (onze femelles) n'ayant pas pondu furent disséquées à intervalles successifs. Aucune de ces femelles n'a présenté de larves en état de

(1) La *Glossine palpalis*, sa biologie, son rôle dans l'étiologie des trypanosomiasés. Thèse, Faculté des Sciences, Paris, 1909.

gestation dans l'utérus. Quatre d'entre elles montrèrent un œuf mûr engagé dans l'utérus mais non éclos (fig. 2), les sept autres présentaient dans l'ovaire des œufs mûrs, mais n'ayant pas encore quitté les gaines ovariques.

La présence d'un œuf non éclos dans la cavité utérine de plusieurs de ces femelles permettait de penser que la stérilité constatée n'était pas due à un défaut de fécondation (1) ni à des conditions

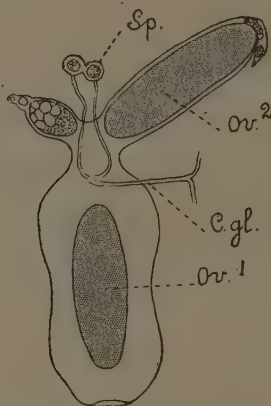


Fig. 2. — Etat de l'ovaire et de l'appareil utérin avec gestation d'un œuf non fécondé chez les mouches au 2^e mois de l'expérience (*Gl. palpalis*).

sp. spermatheques; *cgl.* canal commun des glandes nourricières; *ut.* utérus; *ov.*¹ l'ovule le plus ancien, descendu dans la cavité utérine mais non fécondé; *ov.*² ovule plus jeune, encore en place.

de nutrition défavorables ayant entravé, comme il arrive souvent, la maturation normale des ovules. On était alors fondé à penser que l'absence de développement larvaire relevait de la non fécondation des ovules par suite d'une anomalie particulière dans le fonctionnement de l'appareil générateur des mouches, pourtant fécondées par les mâles. Les trois dernières femelles de l'élevage, sacrifiées le 28 février, soit après environ deux mois de captivité, furent disséquées, et leurs spermatheques examinées. Chez toutes les trois, effectivement, les spermatheques furent reconnues *complètement vides de spermatozoïdes*, bien que ces femelles fussent demeurées en contact permanent avec un grand nombre de mâles pendant plus d'un mois et que de nombreux accouplements aient été constatés.

(1) Chez les femelles de glossines non fécondées, les ovules à maturité ne quittent généralement pas les gaines ovariques pour descendre dans la cavité utérine, ainsi que l'un de nous l'a montré.

L'examen des mâles a d'autre part révélé la présence de spermatozoïdes dans les testicules.

Malgré la présence de nombreux mâles et des accouplements normaux répétés, la fécondation des ovules assurant le jeu normal de l'appareil ovarien n'avait donc pas pu survenir.

La même observation a pu également être faite au cours d'un élevage de *Gl. morsitans* réalisé l'an dernier à l'Institut Pasteur de Paris, en partant de mouches reçues du Tanganyika. Pendant les premiers mois de l'année 1935, l'élevage fut poursuivi à 25-28° C. pour 55-60 o/o d'humidité et la reproduction des femelles s'effectua normalement. Les pupes se succédèrent régulièrement et une trentaine de mouches furent obtenues en quelques mois, en partant d'une seule femelle fécondée et de ses propres descendants. A partir de mai jusqu'en juillet, la température et la sécheresse de l'air s'étant élevées de façon anormale dans l'incubateur (30-35° C., H. R. = environ 50 o/o), la production des pupes par les femelles cessa complètement. En juillet, l'élevage ne comptait plus que deux femelles et trois mâles; les deux femelles n'ayant pas pondu furent sacrifiées. Elles montrèrent toutes les deux, comme dans les cas ci-dessus, un œuf mûr mais non éclos, en place dans la cavité utérine. Les spermathèques étaient, dans les deux cas, *vides de spermatozoïdes*.

Ces faits montrent qu'aux diverses perturbations déjà signalées dans le fonctionnement de l'appareil reproducteur, sous l'influence de conditions physiologiques défavorables, il faut adjoindre, chez les Glossines, la non fertilisation malgré des accouplements répétés. Cette absence de fertilisation relève peut-être d'une destruction des spermatozoïdes dans les voies génitales des femelles, avant leur accès aux réceptacles ou spermathèques qui, dans les conditions normales, assurent la conservation prolongée des éléments mâles et la fécondation des ovules, au moment de leur descente dans le sac utérin.

III. — Essai de développement expérimental du chalcidien parasite, « *Syntomosphyrum glossinae* » Wtrst.

On sait que cet Eulophide parasite les pupes de différentes espèces de glossines dans l'Afrique Orientale et Méridionale, et notamment celles de *Gl. palpalis* dans l'Ouganda, d'où il a été primitivement recueilli par H. CARPENTER. Deux ou trois pupes de *Gl. palpalis*, dans notre lot reçu d'Entebbe, ont libéré quelques représentants de ce parasite, dont le développement a pu être poursuivi expérimentalement, pendant une génération, sur les pupes de

mouche domestique (1). L'attaque des pupes fraîches offertes aux femelles de *Syntomosphyrum* s'est effectué très activement et a abouti à une destruction quasi totale des pupes de mouche domestique expérimentées *in vitro*. Les femelles du Chalcidien ont également percé de leur tarière de ponte une nymphe de la mite des abeilles, *Galleria melonella*. La nymphe attaquée a succombé, bien qu'aucun développement du parasite ne se soit manifesté dans son organisme.

Ce fait est à rapprocher de ce que nous avons déjà signalé antérieurement (2) pour les hôtes anormaux (*Ixodidæ*, *Reduvidæ*) atteints par les piqures du Chalcidide *Mormoniella vitripennis*, parasite habituel des pupes de Muscides.

Ajoutons que les écarts de température et d'humidité de notre élevage à l'incubateur, qui se sont traduits par des effets défavorables sur les glossines, ont également retenti sur le chalcidien parasite, dont la plupart des descendants, à la deuxième génération, moururent à l'intérieur des pupes parasitées, sans parvenir à l'éclosion.

SUR UN CAS D'ANGINE ULCÉRO-NÉCROTIQUE AGRANULOCYTAIRE OBSERVÉ EN COCHINCHINE

CH. RAGIOT, CAO-VAN-TRI et HA-THUAN-HUNG

Le cas d'angine ulcéro-nécrotique que nous rapportons a été observé chez un jeune annamite; quelques particularités dans l'évolution de l'affection nous ont paru dignes d'être relevées.

OBSERVATION. — L. VAN-U..., 16 ans, originaire du Quang-Ngai (Annam) où il aurait contracté du paludisme dès l'enfance, employé actuellement dans la plantation d'hévéas de K... (Cambodge), entre à l'hôpital le 12 avril 1936 pour troubles de la déglutition et de la phonation avec fièvre élevée.

Le 2 avril, apparition d'un accès de fièvre que le malade compare à un accès palustre par sa soudaineté; les jours suivants, des accès se succèdent, quotidiens, commençant vers 15 heures pour prendre fin vers 1 ou

(1) Rappelons que *S. glossinæ* a pu expérimentalement être obtenu au Nyassaland aux dépens de pupes de *Sarcophaga* (Lamborn) et au Tanganyika aux dépens de pupes de *Chrysomya* (Nash).

(2) E. ROUBAUD et J. COLAS-BELCOUR. Essai d'extension du parasitisme de *Mormoniella vitripennis*, parasite habituel des pupes de Muscides, à divers Arthropodes hématophages. Ce *Bull.*, t. XXVIII, 10 juillet 1935, p. 601.

2 heures du matin, sans frissons ni sueurs, mais avec émission d'urines rouges (?). Le 7 avril, début des troubles de la phonation et de la déglutition, celle-ci s'accompagnant de rejet des liquides par le nez. Depuis le 9 avril, fièvre élevée continue avec délire calme.

A l'entrée à l'hôpital, le malade est prostré sans délire; il peut néanmoins répondre aux questions posées: il se plaint de courbature généralisée et de douleurs intolérables de la bouche, exacerbées par la phonation et par la déglutition.

Fièvre élevée 39°6; pouls à 112; urines rares, hautes en couleur, légèrement albumineuses, sans trace de sang. Teinte jaune pâle, subictérique, des téguments et des muqueuses, sans éruption ni purpura. Etat général mauvais.

Examen clinique: pas de signes pulmonaires; quelques gargouillements à l'hypochondre droit avec fosses iliaques libres. Foie de limites normales, non douloureux. *Rate très augmentée de volume*, arrivant tout contre l'ombilic, débordant le rebord costal de 9 centimètres, dure, non douloureuse à la palpation, conséquence du paludisme ancien.

Examen local: nécrose plus ou moins accentuée de tout le cercle de Waldeyer. La paroi postérieure du pharynx est occupée dans presque toute son étendue par une large plaqué infiltrée et ulcérée, d'aspect escarrotique, qui s'arrête en haut tout contre la voûte du cavum, frôle les bourrelets tubaires et prend fin en bas derrière l'épiglotte. Cette dernière est épaissie, grisâtre, saignotante; une partie de son bord libre a disparu. Les aryténoïdes sont seulement rouges et les cordes vocales conservent leur aspect normal. La base de la langue est ulcérée; les piliers, le voile, la luette, les amygdales sont nécrosés et recouverts d'un exsudat gris noirâtre. Toute la gorge frappée de gangrène dégage une odeur fétide et repoussante. On note un peu de trismus, mais il n'existe pas d'engorgement ganglionnaire.

Un prélèvement de gorge est effectué: pas de fuso-spirilles à l'examen direct, ni de bacilles de Löffler à la culture (Dr DELBOVE).

A l'examen des frottis de sang, très rares *schizontes de plasmodium falciparum*.

Hémoculture négative.

Le 14, numération globulaire:

Hématies	3.800.000
Leucocytes	2.400

Le même jour, formule leucocytaire:

Myélocytes	1 o/o
Poly-neutrophiles	12 o/o
Grand mono	32 o/o
Moyen mono	14 o/o
Lympho	36 o/o
Eosino	2 o/o
Cell. d'irritation de Türck	3 o/o

Le 15, numération globulaire:

Hématies	3.880.000
Leucocytes	1.200

Formule leucocytaire :

Myélocytes.	2 0/0
Poly-neutrophiles	14 0/0
Grand mono	26 0/0
Moyen mono	18 0/0
Lympho	39 0/0
Eosino	1 0/0

Le 16, l'état général du malade s'est notablement aggravé. Délire avec fièvre élevée 39°8-40°9 et pouls 128-132; urines 01,600 avec traces d'albumine mais pas de sang.

A l'examen clinique : langue sèche, haleine extrêmement fétide. L'ictère est des plus net, d'un jaune safran; le foie déborde légèrement le rebord inférieur des fausses côtes. Apparition aux deux bases pulmonaires de râles de congestion; il s'agit vraisemblablement d'un début de broncho-pneumonie de déglutition. Cœur assourdi.

Examen local : peu de changements. Les lésions n'ont pas augmenté d'étendue : ulcération et nécrose de la moitié inférieure de la luette, des loges amygdaliennes, de la paroi postérieure, du pharynx et de l'épiglotte.

Nouvelle hémoculture négative; recherche des hématozoaires négative sur les frottis.

Numération globulaire :

Hématies	3.700.000
Leucocytes	2.500

Formule leucocytaire :

Poly-neutrophiles	21 0/0
Grand mono	19 0/0
Moyen mono	17 0/0
Lympho	36 0/0
Eosino	1 0/0
Cell. d'irritation de Türck	6 0/0

Le 17, au matin, état agonique, le décès a lieu à 8 h. 15. Sur le corps, on remarque une zone purpurique en bande allongée au-dessous de la clavicule droite; une piqûre intraveineuse de la veille au soir a saigné dans le tissu cellulaire du pli du coude droit, y créant un vaste placard ecchymotique.

Une demi-heure avant la mort, numération globulaire :

Hématies	3.830.000
Leucocytes	22.900

Formule leucocytaire :

Myélocytes.	2 0/0
Poly-neutrophiles	27 0/0
Grand mono	17 0/0
Moyen mono	23 0/0
Lympho	28 0/0
Eosino	1 0/0
Cell. d'irritation de Türck	2 0/0

L'autopsie n'a pu être faite.

Dans cette observation, nous pouvons distinguer deux périodes différentes :

1° Tout d'abord, une longue phase où le syndrome de W. SCHULZ paraît pur, phase de neutropénie sans purpura ni hémorragie, avec cependant conservation des éosinophiles (1 0/0-2 0/0).

2° Une deuxième phase, s'écartant du syndrome classique par la présence d'hémorragies sous-cutanées, coïncidant avec une remonte très considérable des leucocytes (22.900) et une augmentation des polynucléaires (21 0/0-27 0/0), phase très courte n'ayant pas excédé 24 heures; ce stade se rapproche des leucémies, en particulier des leucémies sub-leucémiques.

L'ictère fonçant progressivement depuis le début jusqu'à la fin de la maladie est un signe fréquemment rencontré.

Plus délicate à interpréter est la diminution du nombre des hématies; à première vue, on pourrait penser à une « panmyélophthisie » de FRANK, mais la notion d'un paludisme antérieur suffit à expliquer l'anémie concomitante à la leucopénie et à la neutropénie. De même, l'albuminurie légère anormale peut être sous la dépendance de l'infestation palustre.

Comme de règle, l'étiologie reste inconnue : notre malade n'avait absorbé aucun médicament; en particulier, il n'avait reçu aucune injection d'arsenic tri- ou pentavalent, de bismuth, de sels d'or ni d'autre produit. Il est certes tentant de penser à une origine palustre de l'agranulocytose, d'autant plus que des auteurs (cité par P. LABIGNETTE et R. DUPERRAT) ont émis l'hypothèse d'une étiologie palustre de l'affection. Si le paludisme est capable de créer des hémopathies, surtout au stade de la splénomégalie avancée, il est impossible en milieu à haute endémicité palustre d'affirmer une telle étiologie dans le cas présent; cette étiologie reste possible, voire probable, mais non certaine.

Enfin, l'évolution de la formule leucocytaire chez notre malade nous montre que l'amélioration relative et l'hyperpolynucléose, loin d'être des signes de convalescence, se sont produites au contraire dans les heures précédant la mort.

En résumé, l'observation rapportée ci-dessus concerne un malade, homme jeune, chez qui le syndrome agranulocytaire a évolué en deux phases, l'une rappelant le syndrome de W. SCHULZ, l'autre se rapprochant des syndromes leucémiques. La splénomégalie palustre a peut-être joué un rôle dans la genèse de l'affection, mais il est impossible de sortir du domaine de l'hypothèse à ce sujet. Enfin, cette observation montre que l'agranulocytose peut aussi bien exister dans les pays chauds et chez la race annamite que dans les pays tempérés et chez la race blanche.

Hôpital Lalung-Bonnaire-Cholon.

ERRATA

Communication R. MONTEL : « Deux cas de lèpre traités par le bleu de méthylène, seul, d'abord... », *Bull. Soc. Path. Exot.*, XXIX, fasc. 5, page 570, 6^e ligne, lire : « bien moins tendues » au lieu de « bien tendues ».

— page 564, 53^e ligne, lire : « 258 cm³ » au lieu de « 258 dm³ ».

— page 573, légende de la fig. 10, lire « (8 par champ) », au lieu de « (88 par champ) ».

Communication R. DESCHIENS : « Sur la perte de la virulence de deux souches d'amibes dysentériques en culture », *Bull. Soc. Path. Exot.*, XXIX, f. 5, p. 582, 12^e ligne, lire : « 5 chats sur 25, soit 20 0/0 environ », au lieu de « 5 chats sur 25, soit 200 environ ».

Le Gérant : G. MASSON

LAVAL. — IMPRIMERIE BARNÉOUD